

▶ КОНКУРС НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ

УДК 615.015 : 615.28

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА ПРИ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ

К.И. Усов¹, Т.А. Гуськова²,
Г.Г. Юшков¹

¹НИИ Биофизики, лаборатория
токсикологических испытаний и
исследований ФГБОУ ВО «Ангарский
государственный технический
университет», 665835, г. Ангарск,
Российская Федерация

²Ярославский Центр трансфера
фармацевтических технологий 150010,
г. Ярославль, Российская Федерация

Статья содержит результаты экспериментального токсикологического изучения применения адеметионина в качестве антиоксидантной защиты организма крыс при применении противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, побочные реакции, гептор (адеметионин), противотуберкулезные препараты, изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, химиотерапия.

Введение. Неспецифические биохимические реакции обмена веществ, протекающие во всех живых клетках, определяют реактивность организма и его адаптационные возможности. Одним из регуляторных метаболических механизмов этих реакций является антиоксидантная система, представленная в виде баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ). Процессы ПОЛ, изменяя структуру и фосфолипидный состав мембран клеток, могут влиять на существование ответа иммунокомпетентных клеток. Активация ПОЛ ведет и к искажению информации от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам, а следствием этого может быть нарушение адаптационных способностей клетки [1]. Баланс между ПОЛ и АОЗ не только отражает, но и определяет адаптационные возможности организма, а также позволяет определить риски развития метаболических расстройств [2]. Нарушение равновесия между процессами ПОЛ и антиоксидантной системой могут приводить к преобладанию реакции перекисления, заканчивающейся гибелью клетки [1].

Усиление интенсивности процессов перекисного окисления липидов, в настоящее время, принято рассматривать в качестве универсального неспецифического звена в патогенезе многих заболеваний. Известно, что воспаление, развивающееся при туберкулезной инфекции, как правило, протекает на фоне избытка продуктов ПОЛ (окислительный стресс), ответственных за повреждение мембран, капилляров и за воспалительную реакцию [3, 4]. Ежедневное введение изониазида в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг в течение 3 месяцев вызывало у подопытных крыс активацию процессов ПОЛ [5]. Активация ПОЛ была отмечена и при совместном введении крысам изониазида в дозе 30,85 мг/кг + рифампицина – 61,7 мг/кг + пиразинамида – 132,65 мг/кг в течение 28 дней [6]. Установлено, что длительное повышение активности ПОЛ является универсальным механизмом повреждения и гибели клеток, подавления репаративных процессов при повреждении органов и тканей, оказывая тем самым отрицательное влияние на эффективность лечения туберкулеза и на прогноз исхода заболевания [5, 7, 8].

Усов Константин Ильич (Usov Konstantin Ilich), кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией токсикологических испытаний и исследований НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», konstausov@yandex.ru
Гуськова Татьяна Анатольевна (Guskova Tatjana Anatolevna), заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель Председателя Всероссийской общественной организации токсикологов. Ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий имени М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, tagus@rambler.ru

Юшков Геннадий Георгиевич (Jushkov Gennadij Georgievich), кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», prof_ushkov@mail.ru

При развитии побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП), активное участие принимают системы ПОЛ и АОЗ. Токсическое действие ПТП проявляется в увеличении в крови содержания малонового диальдегида и в снижении альфа-токоферола, что может служить прогностическим признаком тяжести лекарственных осложнений и требует назначения не менее двух антиоксидантов [9, 10]. Одним из нежелательных свойств ПТП является их гепатотоксичность. Установлено, что применение Адеметионина (АМ) снижает гепатотоксичность ПТП [11]. Однако АМ обладает также антиоксидантной активностью, в связи с чем, представляло интерес изучение влияния этого препарата на состояние антиоксидантной системы при применении ПТП.

Цель исследования. Выявить возможное влияние АМ на показатели антиоксидантной системы у крыс при введении ПТП в гепатотоксических дозах.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на белых нелинейных крысах-самцах 4 месячного возраста, массой 180-200 г. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария), ветеринарное удостоверение 238 № 0019817. Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями [13, 14] к работам с экспериментальными животными и разрешены локальным этическим комитетом.

В экспериментах использовали следующие ПТП: Изониазид (форма выпуска: таблетки, 0,3 г); препарат Рифампицин (форма выпуска: капсулы, 0,15 г); препарат Пиразинамид (форма выпуска: таблетки, 0,5 г); препарат Гептор, МНН: адеметионин (форма выпуска: таблетки, 0,4 г). Препараты вводили *per os* в желудок в виде суспензии в дистиллированной воде с помощью металлического атравматичного зонда. Дозирование препаратов выполняли по количеству активного вещества в лекарственной форме, индивидуально для каждого подопытного животного с мониторингом массы тела ежедневно перед введением препаратов. Содержимое капсул и таблеток растиралось в ступке. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл, максимальная продолжительность ежедневного введения не более 60 суток, в зависимости от схемы введения.

В условиях эксперимента применяли 3 схемы введения препаратов. Первая схема представляла собой двухэтапное введение исследуемых лекарственных средств. Первый этап заключался во введении ПТП в токсичных дозах до момента выявления лекарственного осложнения в виде признаков тяжелых гепатотоксических реакций, с последующей отменой ПТП. Второй этап – на-

значение препарата АМ на следующие сутки, сразу после отмены ПТП. Вторая схема представляла собой одноэтапное сочетанное применение ПТП с АМ. Применение АМ во второй схеме начинали с первого дня введения препаратов. Третья схема: в эксперимент была включена группа крыс, которым на протяжении всего срока наблюдений вводили только АМ. Для сравнения показателей, полученных от подопытных групп, была сформирована группа динамического контроля, куда были включены крысы, которым ежедневно вводили только питьевую воду, предварительно прокипяченную и охлажденную в течение 30 минут.

Гепатопротекторное средство – АМ во всех подопытных группах применяли в дозе 120 мг/кг. Выбор такой дозы был обоснован результатами ранее проведенного исследования эффективности АМ [15] при поражении печени крыс ПТП. Введение АМ осуществляли за 2 часа до введения ПТП, ежедневно, начиная с 8 часов утра. При всех схемах эксперимента препараты вводили животным ежедневно, одномоментно, совместно, начиная с 10 часов утра, в дозах, значительно превышающих максимально суточные (МСД): изониазид – 120 мг/кг (1/10 от DL_{50} , что в 21 раз превышает МСД), пиразинамид – 190 мг/кг (1/20 от DL_{50} , что в 7 раз превышает МСД), рифампицин – 634 мг/кг (1/30 от DL_{50} , что в 60 раз превышает МСД). Токсические дозы ПТП использованы с целью моделирования процесса развития тяжелых гепатотоксических реакций у подопытных крыс. В группе динамического контроля животные ежедневно получали только дистиллированную воду в дозе 12,5 мл/кг.

Изучали процессы антиоксидантной системы: перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная защита (АОЗ). Определяли показатели ПОЛ: гидроперекиси липидов (ГПЛ), диеновые конъюгаты (ДК), тиобарбитуровой кислоты – активные продукты процессов ПОЛ (ТБК-АП); показатели АОЗ: восстановленный глутатион (GSH), каталазу, пероксидазу [16-19].

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2010, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2010 (Microsoft Co., США); правообладатель лицензии ФГБОУ ВПО «Ангарский государственный технический университет». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m), производили оценку значимости различий средних величин по t -критерию. Достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$. Методики расчета величин соответ-

Показатели состояния антиоксидантной системы крыс при гепатотоксичности ПТП с АМ и без него (n = 120)

Определяемые показатели	Препараты и продолжительность их приема	Сроки регистрации показателей		
		3 сутки	30 сутки	60 сутки
Диеновые конъюгаты, в сыворотке крови, ΔЕ/мл	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	0,26 ± 0,02*	0,52 ± 0,04***	0,40 ± 0,03**
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	0,24 ± 0,02	0,31 ± 0,04	0,45 ± 0,03***
	АМ, с 1-60 сутки	0,22 ± 0,03	0,22 ± 0,05	0,24 ± 0,04
	Динамический контроль	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,24 ± 0,05
Гидроперекиси липидов, в сыворотке крови, ΔЕ/мл	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	1,23 ± 0,12	1,72 ± 0,08***	1,46 ± 0,08**
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	1,19 ± 0,06	1,33 ± 0,09**	1,52 ± 0,08**
	АМ, с 1-60 сутки	1,07 ± 0,06	1,08 ± 0,08	1,16 ± 0,13
	Динамический контроль	1,11 ± 0,10	1,08 ± 0,06	1,14 ± 0,09
Тиобарбитуровой кислоты активные продукты ПОЛ, в сыворотке крови, нмоль/мл	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	6,31 ± 0,47*	10,2 ± 0,56***	7,3 ± 0,49**
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	5,91 ± 0,52	6,9 ± 0,50	6,8 ± 0,52
	АМ, с 1-60 сутки	5,42 ± 0,60	5,41 ± 0,56	5,56 ± 0,53
	Динамический контроль	4,85 ± 0,51	5,42 ± 0,55	5,51 ± 0,51
SH – глутатион, в гомогенате печени, мкмоль/л	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	0,80 ± 0,04*	0,51 ± 0,05***	0,69 ± 0,02***
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	0,93 ± 0,03	0,79 ± 0,04**	0,75 ± 0,04***
	АМ, с 1-60 сутки	0,96 ± 0,03	0,98 ± 0,07	0,93 ± 0,05
	Динамический контроль	0,96 ± 0,06	0,95 ± 0,04	0,97 ± 0,04
Каталаза, в гемолизате эритроцитов, каталазное число	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	6,32 ± 0,64	3,52 ± 0,48***	6,29 ± 0,58
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	6,99 ± 0,54	5,86 ± 0,56	5,42 ± 0,52
	АМ, с 1-60 сутки	7,82 ± 0,58	7,98 ± 0,62	8,11 ± 0,54
	Динамический контроль	7,39 ± 0,52	7,21 ± 0,50	6,89 ± 0,61
Пероксидаза, в гемолизате эритроцитов, мкмоль индигокармина/мин · мл	ПТП с 1-30 сутки, АМ с 31-60 сутки после прекращения приема ПТП	148 ± 23***	171 ± 14**	201 ± 18*
	ПТП с АМ, с 1-60 сутки	156 ± 19***	191 ± 16	195 ± 22*
	АМ, с 1-60 сутки	269 ± 13	255 ± 18	261 ± 26
	Динамический контроль	255 ± 17	239 ± 20	273 ± 23

Примечание: уровень значимости различий по отношению к величинам динамического контроля, при *p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

ствуют требованиям, изложенным в руководстве по математической статистике для медико-биологических исследований [13, 20].

Результаты и обсуждение. При введении ПТП с АМ и без него были получены изменения контролируемых показателей по отношению к группе динамического контроля, результаты представлены в таблице.

К 30 суткам эксперимента введение ПТП оказывало максимальное влияние на процессы перекисидации, что проявлялось существенным повышением показателя ДК в 2,4 раза, ГПЛ в 1,6 раза (введение только ПТП), и в 1,2 раза (введение ПТП + АМ), ТБК-АП в 1,8 раз. Понижение величин показателей ТБК-АП и ДК выявлялось уже на 3 сутки введения ПТП, что свидетельствовало об их высокой диагностической информативности для установления самых первых признаков развития нежелательных побочных реакций на введение ПТП. Отмена ПТП с 31 суток эксперимента и назначение АМ с 31-60 сутки не приводило к полному восстановлению определяемых показателей (таблица).

Ежедневное введение ПТП с АМ в течение 60 суток сопровождалось повышением ДК в 1,9 раза только на 60 сутки введения, что свидетельствует о положительной роли АМ, как средства те-

рапии сопровождения на фоне длительного применения ПТП. Независимо от включения АМ, введение ПТП вызывало значительное снижение уровня пероксидаз на 3 сутки эксперимента, к 30 суткам снижение уровня пероксидаз было характерно для группы крыс, получавших только ПТП, что может свидетельствовать об усилении эффективности АМ в зависимости от длительности его применения. Уровень GSH был понижен на всех сроках наблюдения для подопытных крыс из первой подопытной группы, а для крыс, получавших АМ с ПТП, снижение показателя наблюдалось только с 30 суток эксперимента. Активность каталазы снижалась в 2 раза, только на 30 сутки эксперимента для крыс, получавших только ПТП с 1 по 30 сутки.

Выводы:

1. Применение АМ, в качестве средства сопровождения с первых дней введения ПТП оказывало положительное влияние на показатели антиоксидантной системы по сравнению с данными, полученными от подопытных групп, которым вводились только ПТП без АМ.

2. Полученные результаты дают основание рекомендовать применение адеметионина в качестве средства терапии сопровождения при первичном включении ПТП в схемы химиотерапии туберкулеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, её значение в метаболизме. Клинические аспекты. Вестник российской академии медицинских наук; 1995; (6): 53-60.
- Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*, (10): 49-80.
- Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Болотов А.А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких; Проблемы туберкулеза и болезни легких; 2008; 85, (4): 28-32
- Amaral E. P., Conceição E. L., Costa D. L., Rocha M. S., Marinho J. M., Cordeiro-Santos M., D'Império-Lima M. R., Barbosa T., Sher A., Andrade B. V. N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *Amaral et al. BMC Microbiology*; 2016 (1): 1-10.
- Усов К.И., Юшков Г.Г., Шульгина Н.А., Седых Е.О. Сравнительное исследование биохимических процессов нарушения метаболизма триптофана при воздей-
- ствии изониазидом и изониазидом в комбинации с витамином В6 в условиях эксперимента. Вестник ангарской государственной технической академии; 2009; 3, (1): 140-143.
- Sharma R, Goyal N, Singla M, Sharma V.L. Berberis aristata Ameliorates Testicular Toxicity Induced by Combination of First-Line Tuberculosis Drugs (Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide) in Normal Wistar Rats. *J. Diet Suppl*; 2018 Jun (28): 1-14.
- Есимова И. Е. Состояние липидной фазы мембраны мононуклеарных клеток крови при туберкулезе легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. И. Е. Есимова. Томск, 2007. – 42 с.
- Зиновьев И. П. При стандартной химиотерапии больных туберкулезом лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* возникает внутри фагоцита. Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2005. – С. 121.
- Гурьева И. Г., Андреев И. И., Смирнова Н. А. Биохимическое обоснование применения патогенетической терапии при туберкулезе легких. *Проблемы туберкулеза*; 1978; (11): 27-30.
- Челнокова Н.В., Мишин В.Ю., Васильева И.А. Частота и характер побочных реакций при различных режимах химиотерапии // 3 съезд научно-методической ассоциации фтизиатров. Сборник резюме. Екатеринбург; 1997. – С.37
- Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г., Гришина Л. П., Гушин А. С. Экспериментальное обоснование терапии сопровождения с применением адеметионина для снижения гепатотоксических реакций противотуберкулезных препаратов. *Токсикологический вестник*; 2018; (6): 12-21.
- Толчий Н.В., Толпорков А.С. Гепатотоксичность – наиболее вероятные причины и возможности оптимальной коррекции гептралом. *РМЖ*; 2013; 21 (5): 249-257
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова; М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
- Гуськова Т. А. Токсикология лекарственных средств. М.: МДВ., 2008. – 196 с.
- Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Коваленко А.Л. Гепатотропное действие рунихола и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного ряда в эксперименте. *Архив патологии*. 2014; 76 (2): 26-31.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*; 1983; (3): 33-36.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича; М.: Медицина, 1977. – С. 66-68
- Портяная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова П.А. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте. Под ред. М.Ф. Савченкова, В.М. Прусакова. – Иркутск: Изд-во ИГУ, 1990. – 216 с.
- Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total proteinbound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem*; 1968; (25): 192-205
- Festing M.F.W., Altman D.G. Guidelines for the Design and Statistical Analysis of Experiments Using Laboratory Animals. *ILAR Journal*; 2002; 43 (4): 244-258.

REFERENCES:

- Zborovskaya I.A., Bannikova M.V. Antioxidant system of the body, its importance in metabolism. Clinical aspects. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 1995. - Vol. 6. - Pp. 53 - 60 (in Russian).
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effect of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2012. - Vol. 10. - Pp. 49 - 80.
- Volchegorsky I.A., Novoselov P.N., Bolotov A.A. Parameters of the system lipid peroxidation - antioxidant protection as predictors of adverse course of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008. - Vol. 85. - Iss. 4. Pp. 28 - 32 (in Russian).
- Amaral E.P., Conceição E.L., Costa D.L., Rocha M.S., Marinho J.M., Cordeiro-Santos M., D'Império-Lima M.R., Barbosa T., Sher A., Andrade B.V. N-Acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *Amaral et al. BMC Microbiology*, 2016. - Vol. 1. - Pp. 1 - 10.
- Usov K.I., Yushkov G.G., Shul'gina N.A., Sedykh E.O. Comparative study

- of biochemical processes of metabolic disorders of tryptophan under the influence of isoniazid and isoniazid in combination with vitamin B6 in experimental conditions. Bulletin of the Angarsk State Technical Academy, 2009. – Vol. 3. – Iss. 1. Pp. 140 - 143 (in Russian).
6. Sharma R., Goyal N., Singla M., Sharma V.L. Berberis aristata ameliorates testicular toxicity induced by combination of first-line tuberculosis drugs (rifampicin + isoniazid + pyrazinamide) in normal Wistar Rats. J. Diet Suppl, 2018. – Vol. 28. – Pp. 1-14.
7. Yesimova I.E. Status of the lipid phase of a membrane of mononuclear blood cells in pulmonary tuberculosis. PhD thesis, 2007. - Tomsk. - 42 p. (in Russian).
8. Zinov'ev I.P. With standard chemotherapy of tuberculosis patients, drug resistance of Mycobacterium tuberculosis occurs inside the phagocyte. Abstracts of the XII Russian National Congress "Man and Medicine", 2005. Moscow. – P. 121 (in Russian).
9. Gur'eva I.G., Andzheyuk N.I., Smirnova N.A. Biochemical substantiation of the use of pathogenetic therapy in pulmonary tuberculosis. Problems of Tuberculosis, 1978. – Vol. 11. – Pp. 27 – 30 (in Russian).
10. Chelnokova N.V., Mishin V.Yu., Vasilyeva I.A. Frequency and nature of adverse reactions in different chemotherapy regimens. Abstracts of the 3rd Congress of the Scientific Medical Association of Phthisiologists. Ekaterinburg, 1997. – P. 37 (in Russian).
11. Usov K.I., Gus'kova T.A., Yushkov G.G., Grishina L.P., Gushchin A.S. Experimental substantiation of accompaniment therapy with the use of ademetonine to reduce hepatotoxic reactions of anti-tuberculosis drugs. Toxicological Bulletin, 2018. Vol. 6. -Pp. 12-21 (in Russian).
12. Topchiy N.V., Toporkov A.S. Hepatotoxicity – the most probable causes and possibilities of optimal correction with heptral. Russian Medical Journal, 2013.- Vol. 21. – Iss. – 5. – Pp. 249 – 257 (in Russian).
13. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one. Edited by Mironov A.N. M.: Grif and K, 2012. - 944 p (in Russian).
14. Gus'kova T. A. Toxicology of drugs. M.: MDV., 2008. - 196 p. (in Russian).
15. Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Vitovskaya M.L., Kovalenko A.L. Hepatotropic effect of runichol and ademetonin in liver damage with anti-tuberculosis drugs of the main series in the experiment. Archives of pathology, 2014. – Vol. 76. – Iss. 2. Pp. 26 – 31 (in Russian).
16. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratory Practice, 1983.- Vol. 3. Pp. 33 – 36 (in Russian).
17. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Method of the determination of malon dialdehyde using thiobarbituric acid. Modern Methods in Biochemistry. Edited by Orekhovich V.N. M.: Medicine, 1977. - Pp. 66 – 68 (in Russian).
18. Portyanaya N.I., Osipenko B.G., Moskadynova P.A. Biochemical studies in toxicological experiment. Edited by Savchenkov M.F., Prusakov V.M. Irkutsk: ISU, 1990. - 216 p. (in Russian).
19. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total proteinbound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal. Biochem., 1968. – Vol. 25.- Pp. 192 – 205 (in Russian).
20. Festing M.F.W., Altman D.G. Guidelines for the Design and Statistical Analysis of Experiments Using Laboratory Animals. ILAR Journal, 2002. – Vol. 43. – Iss. 4.- Pp. 244 – 258 (in Russian).

K.I. Usov^{1,2}, T.A. Gus'kova³, G.G. Jushkov¹

ANTIOXIDANT EFFECTS OF ADEMATIONINE UNDER ADMINISTRATION OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN TOXIC DOSES TO RATS

¹Research Institute of Biophysics, Laboratory of Toxicological Tests and Researches, Test Laboratory Center, Angarsk State Technical University, 665835, Angarsk, Russian Federation

²M.V. Dorogov Yaroslavl Center for the Transfer of Pharmaceutical Technologies, 150010, Yaroslavl, Russian Federation

The article presents the results of the experimental toxicological study on the use of ademetonine as an antioxidant defense in rats under administration of anti-tuberculosis drugs.

Keywords: *antioxidant system, lipid peroxidation, antioxidant protection, adverse reactions, heptor (ademetonine), anti-TB drugs, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, chemotherapy.*

Материал поступил в редакцию 22.04.2019 г.

