

гического состояния машинистов, в том числе работающих по интенсивным технологиям. Для этого необходимо развитие оздоро-

вительно-физкультурных центров локомотивных депо [6,8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инструкция по охране труда для локомотивных бригад ОАО «РЖД» ИОТ РЖД-4100612-ЦТ-115-2017.

2. Приказ Министерства транспорта России от 21.12.2010 № 286 (ред. от 09.02.2018) «Об утверждении Правил технической эксплуатации железных дорог Российской Федерации».

3. Стратегия развития железнодорожного транспорта до 2030 года. Распоряжение ОАО «РЖД» №1756-р от 17 августа 2017 года.

4. Распоряжение ОАО «РЖД» N 2773р от 29.12.2016 «Об утверждении СТО РЖД 15.001-2016 «Система управления охраной труда в ОАО "РЖД". Общие положения».

5. Федеральный закон N 426-ФЗ от 28.12.2013г. «О специальной оценке условий труда» с изменениями 2018г.

6. Распоряжение ОАО «РЖД» N 2585р от 29.12.2016 г. «Об утверждении инструкции по охране труда для локомотивных бригад ОАО «РЖД».

7. Постановление Правительства РФ от 21 мая 2007 г. N 304 «О классификации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».

8. Распоряжение ОАО «РЖД» от 5 декабря 2013 г. N 2678р «Об утверждении Инструкции по охране труда для локомотивных бригад моторвагонного подвижного состава ОАО «РЖД».

УДК 615.9

Усов Константин Ильич,

к.б.н., доцент кафедры «Экология и безопасность деятельности человека»,
ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»,
тел.: +7 (3955) 95-70-68, e-mail: konstausov@yandex.ru

Шлейфер Валерия Игоревна,

обучающийся кафедры «Экология и безопасность деятельности человека»,
ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СУДОРОГ У КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИЗОНИАЗИДА В ОСТРЫХ ОПЫТАХ

Usov K.I., Shleifer V.I.

EVALUATION OF THE SEVERITY OF SEIZURES IN RATS WITH THE INTRODUCTION OF ISONIAZID IN ACUTE EXPERIMENTS

Аннотация. В статье представлены результаты токсикологического исследования лекарственного средства «Изониазид».

Ключевые слова: судороги, эпистатус, шкала оценки судорог, тяжесть судорог, изониазид, токсикологические исследования, фармакологические исследования.

Abstract. The article presents the results of Toxicological study of the drug «Isoniazid».

Keywords: convulsions, epistatus, school assessment of seizures, severity of seizures, isoniazid, toxicological research, pharmacological research.

Основным высокоэффективным синтетическим противотуберкулезным препаратом (ПТП) первого ряда уже более 60 лет остается «Изониазид», он оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis* в стадии размножения, МПК = 0,015 мкг/мл. Изо-

ниазид (по химической природе – гидразид изоникотиновой кислоты) действует на возбудителя, расположенного вне- и внутриклеточно (внутриклеточные концентрации в 50 раз превышают внеклеточные), легко проникает через ГЭБ в ЦНС [7].

Проведенные ранее исследования [5-8] препарата «Изониазид» применяемого в токсических и летальных дозах, выявило, что основным органом мишенью является нервная система (нейротоксичность изониазида). В острых опытах, введение крысам изониазида в летальных дозах вызывало у них судороги, которые переходили в эпилептический статус. Для оценки тяжести визуального проявления судорог использовали балльную шкалу Мареша. Шкала Мареша была предложена в 1982 г. и позволяет оценить судороги в баллах: 0 баллов – нормальное поведение животного; 0,5 – аберрации поведения (интенсивные умывания или затаивание); 1 – одиночные миоклонические спазмы, вздрагивания ушей, головы; 2 – атипичные минимальные судороги, слабые вздрагивания всего тела; 3 – минимальные судороги, клонус мышц головы и конечностей, сильные вздрагивания всего тела с отрывом от пола; 4 – поза «кенгуру», тонические судороги тела, клонус передних конечностей; 5 – тяжелые тонико – клонические судороги с потерей позы. Специалисты для оценки тяжести судорог также используют шкалу Крушинского [1], предложенную в 1960 г. и Jobe et al., предложенную в 1973 г. [9].

Цель работы: детализация шкалы тяжести судорог, инициируемых введением летальных доз изониазида крысам в условиях токсикологического эксперимента.

Материалы и методы исследования.

В соответствии с действующими нормативными документами и методическими рекомендациями, принятыми на территории РФ для проведения экспериментальных токсикологических исследований, а также на основе многолетнего экспериментального опыта сотрудников лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики ФГБОУ ВО «АнГТУ» по изучению противотуберкулезных препаратов, в качестве экспериментально-биологической модели были выбраны белые нелинейные крысы-самцы массой 180-200 г [4-9]. Критериями включения животных в эксперимент являлись: заключение Службы ветеринарии Иркутской области, отсутствие видимых проявлений заболеваний, однород-

ность по массе тела, в ряде случаев – по анализу периферической крови и некоторым другим показателям в соответствии с принятыми в лаборатории стандартными операционными процедурами и паспортом состояния лабораторных животных. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019883). Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в следующих нормативно-правовых документах: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) [2], «Правила надлежащей лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.) [3] и разрешены локальным этическим комитетом. В экспериментах использовали препарат «Изониазид®» производства ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко», г. Москва (таблетки, 0,3 г). Дозирование проводили по количеству активного вещества (изониазида) в таблетке. Перед введением препарата «Изониазид» таблетки растирались в ступке. Однократный объем вводимой per os суспензии для крыс не превышал 5 мл [4].

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 ВО «Ангарский государственный технический университет».

Результаты и их обсуждение. На основании данных токсикологических экспериментов [5-8] по изучению чувствительности крыс к летальным дозам изониазида была детализирована, в направлении расширения, шкала Мареша с учётом особенностей клиники острого отравления изониазидом у крыс (таблица).

Таблица

Шкала оценки тяжести судорог у крыс при введении летальных доз препарата «Изонизид»

Балл	Визуальная оценка тяжести судорог	10-ти балльная шкала
0	Нормальное поведение животного	0
0,5	Аберрации (отклонения от нормы) поведения: интенсивный грумминг* или снижение локомоции**	1
1	Одиночные миоклонические спазмы, вздрагивания ушей, головы	2
1,5	Атипичные минимальные судороги, слабые вздрагивания всего тела напоминающие озноб	3
2	Минимальные повторяющиеся судороги, клонус мышц головы и передних конечностей с опорой только на задние конечности	4
2,5	Киндлинг*** (пароксизмальный бег) – резкое усиление моторных проявлений судорог с отрывом всего тела от пола с последующим развитием неподвижности (тормозной паузой)	5
3	Тонические судороги всего тела	6
3,5	Повторные эпизоды клонуса передних конечностей, головы сопровождающие вокализации или без неё	7
4	Эпилептический статус (высокая частотность эпилептических приступов следуют без перерыва, друг за другом). Поза «кенгуру», тяжелые тонико-клонические судороги с потерей позы.	8
4,5	Длительные тонико-клонические судороги, завершающиеся переходом в состояние комы или клинической смерти	9
5	Длительные тонико-клонические судороги, завершающиеся наступлением биологической смерти	10

Примечание: * - Грумминг - это активное поведение животных, направленное на поверхность тела, т.е. умывание, лизание, чистка гениталий, почесывание. Усиление интенсивности грумминга наблюдается у грызунов при помещении в новую или стрессогенную ситуацию, в этом случае интенсивный грумминг является примером, так называемой «смещенной активности», которая возникает у животных при высокой эмоциональной напряженности [14]; ** - Локомоции (от лат. locus – место и motio – движение) – совокупность согласованных движений животных, вызывающих активное их перемещение в пространстве. У всех локомоторных движений общая двигательная задача – усилиями мышц передвигать тело относи-

тельно опоры или среды [15]; *** - Киндлинг (kindling, раскачка), прогрессивное усиление судорожного ответа на повторную эпилептогенную стимуляцию, проявляющиеся пароксизмальным бегом, усиливающегося при наличии звукового раздражителя (аудиогенный бег), электрического раздражителя (электрогенный бег) [10-13, 16,17].

Заключение. Предложенная нами детализированная шкала тяжести судорог позволяет оценить судороги у крыс в баллах и может найти применение экспериментаторами в токсикологических и фармакологических исследованиях хемоконвульсантов с использованием крыс в качестве экспериментально – биологических моделей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: Из-во МГУ, 1960, 265 с.
2. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755. Available at: URL: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm> (22.11.2018 г.)

3. Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н. Available at: <http://www.docs.cntd.ru/document/420350679>. (22.11.2018 г.)

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К; 2012
5. Усов К.И. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность противотуберкулезного препарата «Изониазид» в условиях эксперимента / Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. // Токсикологический вестник. – 2016; 2: 31-36.
6. Усов К.И. Чувствительность животных различных возрастных групп к изониазиду в условиях токсикологического эксперимента / Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. // Токсикологический вестник. 2016; 5: 36-43.
7. Усов К.И. Развитие токсикологической толерантности крыс к изониазиду в условиях эксперимента / Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В., Игуменьшева В.В. // Токсикологический вестник. 2017; 2: 2-11.
8. Усов К.И. Сравнительное экспериментальное токсикологическое исследование комбинированного противотуберкулезного препарата, содержащего и не содержащего пиридоксина гидрохлорид / Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017; 4: 16-24
9. Jobe PC, Picchioni AL, Chin L. Role of brain norepinephrine in audiogenic seizures in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1973 (184) 1-10.
10. Goddard G. The kindling model of epilepsy. *TINS*. 1983. 275-279.
11. Goddard G., McIntyre D., Leech C. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 1969 (25) 295-330
12. Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *EEG a. Clin. Neurophysiol.* 1972 (32) 281-294.
13. Racine RJ, McIntyre Burnham W, Gartner GC, Levitan D Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulation: strain and interstimulation interval effects. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1973 (35) 553-556.
14. Spruijt B, Gispen W.H. Hormones and behaviour in higher vertebrates // Springer-Verlag, 1983, Berlin, p. 118-136.
15. Локомоторные движения. Available at: URL:http://opace.ru/a/lokomotornye_dvizheniya (22.11.2018 г.)
16. Усов К.И., Гуськова Т.А. Влияние хронобиологических ритмов на чувствительность животных к изониазиду // *Биофармацевтический журнал*. 2018; Т. 10, № 4: 36-41.
17. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида // *Туберкулез и болезни легких*. 2018; Т. 96, № 6: 51-58