



Применение ноотропных лекарственных средств для снижения токсических реакций у крыс на комплекс противотуберкулезных препаратов

Г.Н. МОЖОКИНА^{1,2}, А.Г. САМОЙЛОВА¹, С.Г. ЯЗЕРЯН², В.А. ПОЛОЗКОВА²,
М.И. ТРЕЩАЛИН², Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней»
Минздрава России, Москва, РФ

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить гепатопротекторную и нейропротекторную активность ноотропного препарата деанола ацеглумата (нооклерин) у крыс на фоне применения гепатотоксичной комбинации противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. Исследования проведены на молодых нелинейных крысах (самках), разделенных на 3 группы. В течение 14 дней, ежедневно, крысы из опытных групп 1 и 2 получали комплекс из 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП): Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto+ Z. Дополнительно крысам 2 группы перед введением комплекса ПТП вводили нооклерин. Крысы контрольной группы получали только крахмальную взвесь. Дозы ПТП и нооклерина соответствуют рекомендуемым дозам для человека. Проявление нейротоксичности оценивали по изменению поведенческих реакций в teste «открытое поле», гепатотоксичности – по биохимическим и морфологическим критериям.

Результаты. Показано гепатопротективное действие нооклерина: статистически значимое снижение активности трансаминаз и билирубина, повышение которых было вызвано комплексом ПТП, и значительное (в 4 раза) уменьшение выраженности патологических изменений в ткани печени. Исследования поведенческих реакций показали, что нооклерин несколько улучшил исследовательскую активность крыс, незначительно сниженную под влиянием комплекса ПТП.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, эксперимент, гепатотоксичность, нейротоксичность, модификаторы токсичности.

Для цитирования: Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Язерян С.Г., Полозкова В.А., Трещалин М.И., Переверзева Э.Р. Применение ноотропных лекарственных средств для снижения токсических реакций у крыс на комплекс противотуберкулезных препаратов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 57–65. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-57-65>

The Use of Nootropic Drugs to Reduce Toxic Reactions in Rats to a Combination of Anti-Tuberculosis Drugs

G.N. MOZHOKINA^{1,2}, A.G. SAMOYLOVA¹, S.G. YAZERYAN², V.A. POLOZKOVA²,
M.I. TRESCHALIN², E.R. PEREVERZEVA²

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the hepatoprotective and neuroprotective activity of the nootropic drug of deanol aceglumate (nooclerin) in rats during the administration of a hepatotoxic combination of anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. Young non-linear female rats divided in 3 groups were used in this study. For 14 days, daily, rats from experimental Groups 1 and 2 received a regimen containing 5 anti-tuberculosis drugs: Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto+ Z. Additionally, rats of Group 2 were injected with nooclerin before the administration of anti-tuberculosis drugs. Rats from Control Group received only starch suspension. Doses of anti-tuberculosis drugs and nooclerin corresponded to recommended doses for humans. The manifestation of neurotoxicity was assessed by changes in behavioral reactions according to Open Field Test, hepatotoxicity was assessed according to biochemical and morphological criteria.

Results. The hepatoprotective effect of nooclerin was confirmed by statistically significant decrease in the transaminases and bilirubin activity, which elevation was caused by anti-tuberculosis drugs, and a significant (4-fold) decrease in the severity of pathological changes in the liver tissue. Studies of behavioral reactions showed that nooclerin slightly improved the exploratory activity of rats, which was slightly reduced under the influence of anti-tuberculosis drugs.

Key words: anti-tuberculosis drugs, experiment, hepatotoxicity, neurotoxicity, toxicity modifiers.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Yazeryan S.G., Polozkova V.A., Treschalin M.I., Pereverzeva E.R. The Use of nootropic drugs to reduce toxic reactions in rats to a combination of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 57–65. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-57-65>

Для корреспонденции:

Можокина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Введение

Перспективы эффективного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) зависят от появления и доступности новых ПТП и безопасности их применения в условиях полипрагмазии. Применение новых препаратов в новых схемах лечения, необходимость усиления комбинаций за счет резервных ПТП и некоторых антибиотиков, проявляющих некоторую противотуберкулезную активность, может привести к фармакокинетическому или фармакодинамическому взаимодействию, к изменению спектра и частоты нежелательных явлений (НЯ). Одним из наиболее распространенных НЯ при химиотерапии туберкулеза остается лекарственное поражение печени (ЛПП), которое может негативно влиять на результат лечения [10]. Частота ЛПП широко варьирует (от 1 до 86,9%) [7] в зависимости от применяемых схем лечения и ряда индивидуальных факторов, таких как возраст старше 35 лет, женский пол, повышенные функциональные пробы печени до начала лечения, недостаточность питания, коинфекции ВИЧ или вирусом гепатита В, а также генетических факторов, с которыми связаны особенности метаболизма препаратов [17].

В схемах лечения МЛУ ТБ могут одновременно использоваться несколько нейротоксичных препаратов: фторхинолоны, линезолид, циклосерин. Для фторхинолонов третьего поколения (моксифлоксацин, левофлоксацин) характерна более высокая вероятность психических неблагоприятных эффектов наряду с неврологическими [16], которые встречаются с частотой от 1 до 4,4%, и механизм их формирования не совсем ясен. Важно отметить, что психические расстройства полностью исчезали после прекращения терапии фторхинолонами [18]. С использованием линезолида связывают периферическую невропатию, которая часто проявляется в виде необратимых болезненных полинейропатий [12, 14], и оптическую невропатию [9], механизм развития которых до конца не изучен. Циклосерин и его структурный аналог теризидон могут быть причиной психоза, депрессии и невропатии [10], механизм которых представляет собой сочетание антагонизма циклосерина и пиридоксина, с одной стороны, и повышенного выведения пиридоксина почками, с другой стороны [11].

При появлении НЯ на ПТП значительно усиливаются симптомы психологического неблагополучия пациентов [2]. Согласно исследованиям [8], 69% больных туберкулезом предъявляли жалобы на когнитивные нарушения. Из них 66% человек отмечали проблемы с памятью, а 53% жаловались на нарушение концентрации внимания, что указывает на целесообразность применения ноотропных препаратов, направленных на улучшение когнитивных функций.

Цель исследования

Поиск препаратов, способных оказать комплексное нейро- и гепатопротекторное действие при развитии токсических реакций на ПТП у животных.

Материалы и методы

В эксперименте использованы половозрелые беспородные крысы (самки массой тела 170-190 г) в возрасте 20-22 недель, полученные из питомника Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали при температуре воздуха 18-22°C и относительной влажности 50-65% в стандартных клетках по 5 голов в каждой. На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных, 1 раз в неделю определяли массу тела. Работа проведена в соответствии с этическими нормами обращения с животными [6].

В качестве модификатора токсичности был использован деанола ацеглумат (нооклерин), известный своими нейропротекторными свойствами, для которого также описаны гепатозащитные эффекты при алкогольных [1] и цитостатических повреждениях печени циклофосфаном и доксорубицином [4]. В работе использовали раствор для приема внутрь деанола ацеглумата (Нооклерин ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) с концентрацией 200 мг/мл.

Перед началом эксперимента крыс разделили на 3 группы по 10 животных в каждой, в соответствии со схемами введения препаратов:

1 группа – опытная (ОГ1). Крысы получали комплекс ПТП, состоящий из комбинации моксифлоксацина (Mxf, 36 мг/кг), линезолида (Lzd, 54 мг/кг), циклосерина (Cs, 90 мг/кг), протионамида (Pto,

90 мг/кг) и пиразинамида (Z, 250 мг/кг), который вводили перорально однократно в сутки. Дозы соответствовали терапевтическим дозам для человека, пересчитанным на крыс. Пероральное введение осуществляли при помощи шприца со специальным металлическим зондом;

2 группа – опытная (ОГ2). Дополнительно за 30 минут до комплекса ПТП крысы получали нооклерин, разведенный в воде для инъекций в концентрации 13,3 мг/мл, который вводили перорально в дозе 25 мг/кг;

3 группа – контрольная (КГ). Перорально вводили крахмальный гель.

Введение длилось 14 дней ежедневно. Все исследовательские работы выполнены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [6].

Изучение поведенческих реакций в «открытом поле» На следующий день после окончания курса введений крыс тестировали в установке «открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука»), которое позволяет оценить нейротокическое воздействие препаратов на крыс при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology). Длительность тестирования составляла 5 минут. В автоматическом режиме регистрировали двигательную активность в центральной и периферической зонах по пройденному расстоянию (см) и средней скорости (см/сек). В полуавтоматическом режиме фиксировали количество эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с «норками» в качестве показателей исследовательской активности и тревожности.

Биохимическое исследование крови (определение АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубинов) проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories.

Патоморфологическое исследование Животных подвергали эвтаназии путем передозировки эфирного наркоза. На вскрытии макроскопически оценивали состояние внутренних органов и серозных оболочек. Определяли массовые коэффициенты печени, почек, сердца как отношение массы органа к массе тела (относительная величина). Участки печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем по стандартной методике заливали в парафин и готовили гистологические препараты. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилином-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении $\times 10$. Дополнительно гистологическую картину печени оценивали по полуколичественной шкале: каждый патологический признак ранжировали по степени его выраженности (табл. 1).

В каждом гистологическом препарате подсчитывалась частота встречаемости каждого признака и степень его выраженности. Сумма баллов соответствовала степени выраженности патологических изменений в печени.

Таблица 1. Оценка в баллах патологических изменений в печени у крыс

Table 1. Scoring of pathological changes in the liver of rats

Патологические изменения	Оценка интенсивности изменений в баллах
Вакуольная дистрофия очаговая	1
Вакуольная дистрофия тотальная	3
Баллонная дистрофия очаговая	2
Баллонная дистрофия тотальная	6
Мелкие микронекрозы единичные	3
Мелкие микронекрозы множественные	6
Крупные микронекрозы единичные	4
Крупные микронекрозы множественные	8

Статистический анализ данных Статистическую обработку количественных данных проводили по критерию t Фишера-Стьюдента при помощи компьютерных программ StatPlus 2006 и Microsoft Excel. Для всех изученных показателей были подсчитаны среднее арифметическое (M) и ошибка среднеарифметической (m). Различия определяли как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В течение эксперимента животные всех групп равномерно увеличивали массу тела (табл. 2).

Таблица 2. Прирост массы тела крыс (%) в течение эксперимента

Table 2. Rat body weight gain (%) during the experiment

Длительность опыта (сутки)	Прирост массы тела (%)		
	группы		
	ОГ1	ОГ2	КГ
1-8	13,7	11,5	10,9
8-16	23,8	20,7	18,9

Результаты оценки поведенческих реакций.

При анализе двигательной активности крыс в «открытом поле» статистически значимых различий по пройденному расстоянию и средней скорости между группами не выявлено (табл. 3).

Анализ исследовательской активности показал, что у крыс ОГ1, получивших основной комплекс препаратов, наблюдалось снижение количества заглядываний в норки на 29%, количества стоек – на 14% и эпизодов груминга – на 20% по сравнению с КГ. Применение нооклерина существенно не повлияло на показатели исследовательской активности: на 20% повысилось количество заглядываний в норки, на 7% – количество стоек и груминга относительно показателей у крыс ОГ1.

Таблица 3. Показатели ($M\pm m$) «открытого поля» крыс на 15-ые сутки опыта

Table 3. Rates ($M\pm m$) of Open Field Test in rats on Day 15 of the experiment

Группа	Пройденное расстояние, см	Средняя скорость см/сек	Количество заглядываний в «норки» (n)	Количество эпизодов груминга (n)	Количество стоек (n)
ОГ1	2704,1±426,8	9,0±1,4	13,3±5,7	2,6±1,3	18,5±6,9
ОГ2	2650,1±308	8,9±1	16±7,9	2,7±1,3	19,3±6,1
КГ	2900,7±413,5	9,7±1,4	18,8±8,3	3,5±2,7	23,1±5

Таблица 4. Печеночный профиль сыворотки крови крыс опытных и контрольной группы ($M\pm m$)

Table 4. Serum liver function parameters in experimental and control groups of rats ($M\pm m$)

Группа крыс	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой (мкмоль/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)
ОГ1	61,6±4,4*	198,2±11,6*	2,11±0,15*	1,22±0,06	80,1±4,9
ОГ2	42,5±3,6**	155,7±10,3**	1,71±0,17	1,17±0,03	74,8±6,2
КГ	44,9±2,6	138,1±14,2	1,74±0,14	1,2±0,10	78,8±6,8

* $p\leq 0,05$ по сравнению с контролем

** $p\leq 0,05$ по сравнению с крысами ОГ1

* $p\leq 0,05$ compared to Control Group

** $p\leq 0,05$ compared to rats of Group 1

Результаты биохимических исследований крови крыс. При биохимических исследованиях функционального состояния печени выявлено повышение уровней активности трансаминаз у крыс ОГ1 по сравнению с животными КГ ($p=0,0045$ по АЛТ и $p=0,0040$ по АСТ) и уровня общего билирубина ($p=0,009$) (табл. 4). У крыс из ОГ2 отклонений показателей от контроля не было. Однако по сравнению с показателями у крыс ОГ1 они были значимо ниже ($p=0,004$ по АЛТ и $p=0,0014$ по АСТ).

Результаты патоморфологического исследования органов крыс. Массовые коэффициенты почек и печени крыс опытных групп не отличались от контроля (табл. 5). Средний массовый коэффициент сердца у крыс ОГ1 был значимо ниже по сравнению с КГ.

Таблица 5. Массовые коэффициенты внутренних органов крыс контрольной и опытных групп ($M\pm m$)

Table 5. Mass coefficients of internal organs of rats of control and experimental groups ($M\pm m$)

Группа	Печень	Сердце	Левая почка	Правая почка
ОГ1	3,96±0,38	0,34±0,03*	0,37±0,03	0,35±0,03
ОГ2	3,89±0,33	0,34±0,05	0,35±0,02	0,35±0,02
КГ	3,58±0,59	0,37±0,03	0,35±0,03	0,35±0,02

* $p\leq 0,05$ по сравнению с КГ

* $p\leq 0,05$ compared to Control Group

Рис. 1-2. Серии срезов препаратов печени крыс, гематоксилин-эозин, $\times 10$

Fig. 1-2. Series of sections of rat liver preparations, hematoxylin-eosin, $\times 10$

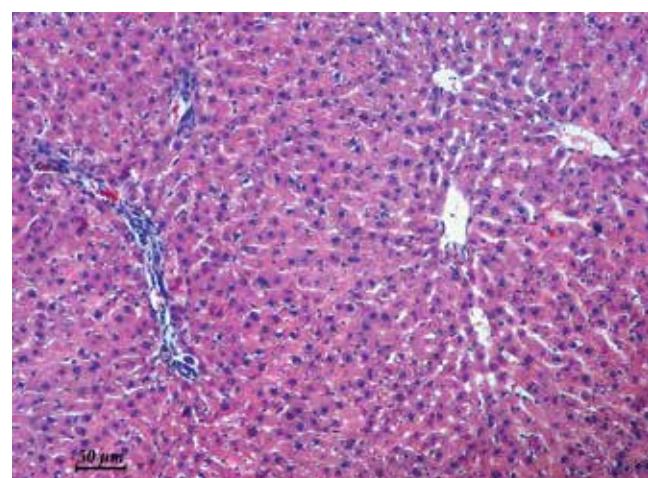
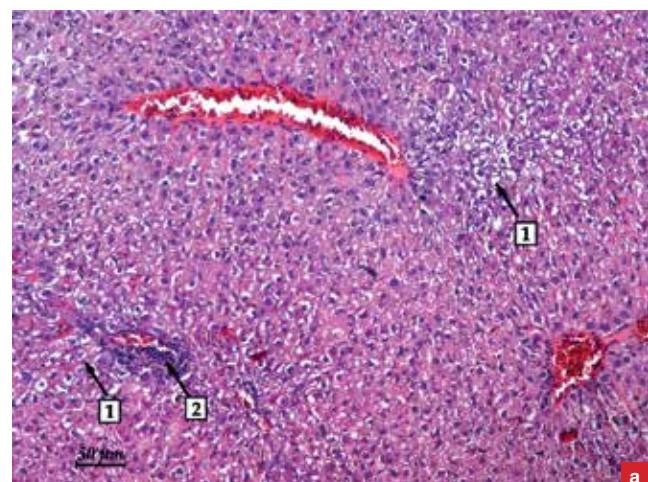


Рис. 1. Печень крысы КГ. Триада и центральная вена

Fig. 1. Liver of the rat from Control Group. The triad and central vein.



Результаты гистологического исследования печени крыс. В отличие от структуры печени у крыс КГ (рис. 1), у большинства животных ОГ1 в печени была отмечена вакуольная дистрофия гепатоцитов разной степени выраженности, вплоть до баллонной (рис. 2 а). У 4 крыс из 10 была выявлена тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов (рис. 2 в). Вбли-

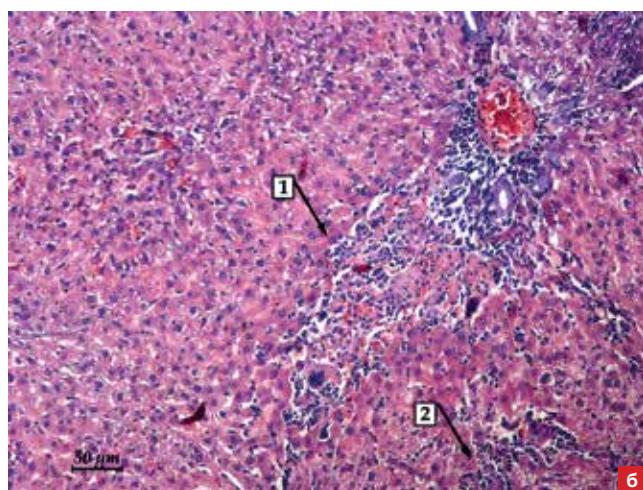


Рис. 2. Печень крысы ОГ1: а) Вакуольная дистрофия гепатоцитов. Очаги баллонной дистрофии (1) между триадой и центральной веной и вблизи триады. Очаг микронекроза вблизи триады (2); б) большой (1) и малый (2) очаги микронекрозов вокруг триад; в) Тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов. Очаг микронекроза (1)

Fig. 2. Liver of the rat from Group 1: a) Vacuolar degeneration of hepatocytes. Foci of balloon degeneration (1) between the triad and the central vein and near the triad. Focus of micronecrosis near the triad (2); b) large (1) and small (2) foci of micronecrosis around the triads; c) Total balloon degeneration of hepatocytes. Micronecrosis focus (1)

зи триад определялись множественные микронекрозы разных размеров (рис.2 б).

В группе крыс ОГ2 строение ткани печени не отличалось от контроля у 4 из 10 животных. У части крыс на фоне нормальной структуры органа были выявлены мелкие очаги баллонной дистрофии гепатоцитов (рис. 3) или единичные мелкие очаги микронекроза (рис. 4). Тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов была выявлена только у одной крысы.

Результаты полу количественной оценки гистологических препаратов печени крыс представлены в табл. 6.

Интенсивность выраженности каждого патологического изменения оценили в баллах, сумма ко-

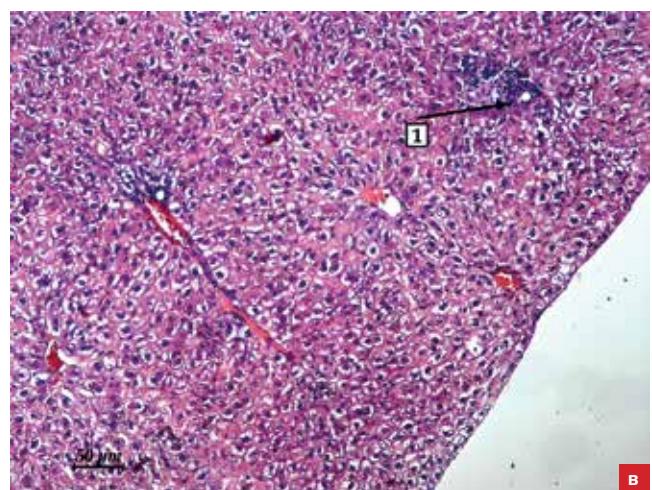


Таблица 6. Наличие патологических признаков в печени крыс опытных групп

Table 6. Presence of pathological signs in the liver of rats from experimental groups

Патологические признаки	Частота встречаемости у крыс (n)	
	ОГ1	ОГ2
Отсутствие патологических изменений	1	4
Вакуольная дистрофия очаговая/тотальная	2/3	4/0
Баллонная дистрофия очаговая/тотальная	2/4	1/1
Мелкие микронекрозы Единичные/множественные	1/4	3/0
Крупные микронекрозы Единичные/множественные	3/1	0/0

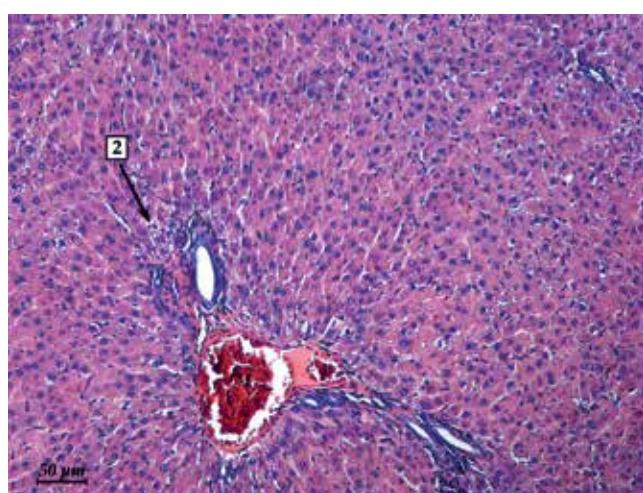


Рис. 3. Печень крысы из ОГ2. Мелкий очаг баллонной дистрофии гепатоцитов вблизи триады.

Окр. гематоксилин-эозином, x10

Fig. 3. Liver of the rat from Group 2. A small focus of balloon degeneration of hepatocytes near the triad. Stained by hematoxylin and eosin, x10

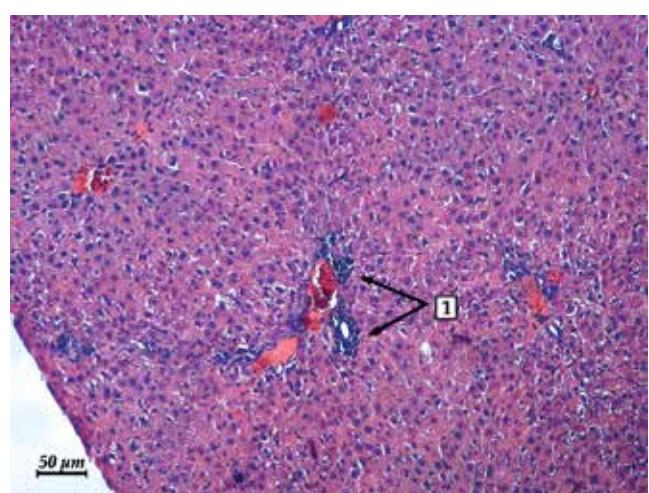


Рис. 4. Печень крысы из ОГ2. Мелкий очаг микронекроза вблизи триады.

Окр. гематоксилин-эозином, x10x10

Fig. 4. Liver of the rat from Group 2. Small focus of micronecrosis near the triad. Stained by hematoxylin and eosin, x10x10

торых отражала степень поражения печени. Таким образом, суммарное количество баллов, характеризующее интенсивность патологических изменений в печени крыс ОГ1, составила 86 баллов, а у крыс ОГ2 – 21 балл, что в 4 раза меньше.

Заключение и обсуждение результатов

Ранее в экспериментальном исследовании было показано, что курсовое двухнедельное введение крысам комбинации из 5 ПТП в дозах, эквивалентных терапевтическим для человека, приводит к развитию побочных реакций в виде гепато-, нейро-, нефро- и кардиотоксичности [5], что доказывает необходимость использования препаратов сопровождения химиотерапии для снижения и профилактики токсических эффектов. Для профилактики или уменьшения возникновения ЛПП в различных исследованиях использовались гепатопротекторные препараты, такие как силимарин, инозин, глюкуролактон и глицирризин. Xu L. et al. [19] отмечают, что применение гепатопротекторных препаратов значительно снижает количество случаев ЛПП. На отсутствие профилактического эффекта гепатопротекторных препаратов указали другие авторы [20]. Однако, по данным исследований Zhang S. et al. [21], потенциальный риск поражения печени могут вызывать сами гепатопротекторные препараты.

В нашем эксперименте для снижения нейро- и гепатотоксичности был использован препарат нооклерин. Нооклерин по своей химической структуре близок к естественным метаболитам мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Обладает нейропротекторными свойствами с отчетливым ноотропным, психостимулирующим и психогармонизирующим действием. Основными показаниями к применению нооклерина являются когнитивные, астенические и астено-депрессивные расстройства различного генеза. Во всех клинических исследованиях отмечалась хорошая переносимость нооклерина и отсутствие НЯ на фоне его приема [3]. Гепатопротекторная активность нооклерина доказана при цитостатических повреждениях печени циклофосфаном и доксорубицином [4], алкогольных поражениях печени [1].

Изучение функциональных и морфологических изменений печени крыс показало, что применение комплекса из 5 ПТП (Mxf + Lzd + Cs + Pto + Z)

в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим для человека, оказывает повреждающее действие на структуру органа. Изменения разной степени выраженности в виде вакуольной дистрофии и очагов микронекроза разных размеров были найдены практически у всех животных. При этом крайняя степень проявления вакуольной дистрофии, баллонная дистрофия – была зарегистрирована у 6 крыс, у 4 из которых она носила тотальный характер и сопровождалась формированием множественных перипортальных и перифокальных микронекрозов. Отмечалось также снижение относительной массы сердца по сравнению со здоровыми животными, что может быть связано с кардиотоксическим эффектом моксифлоксацина.

Известно, что причиной токсических повреждений печени ПТП являются нарушения механизмов метаболизма как отдельных препаратов, так и их сочетаний друг с другом. Все лекарственные препараты, использованные в нашем исследовании, за исключением линезолида, особенности метаболизма которого не приводят к появлению токсичных метаболитов в печени и к значимой гепатотоксичности [22], индуцируют цитолитический тип поражения печени, а моксифлоксацин, как и другие представители фторхинолонов, демонстрирует также и холестатический тип [7], что согласуется с нашими данными биохимических исследований крови крыс. Преобладающий цитолитический характер поражения печени подтверждается достоверным увеличением уровня АЛТ и АСТ в печеночном профиле сыворотки крови крыс группы, получавшей основной комплекс ПТП, а также результатами патоморфологического исследования. Гепатопротекторные свойства нооклерина, описанные ранее, были подтверждены в данном исследовании. В группе крыс, получавших нооклерин, активность трансаминаэз была значимо ниже, чем у крыс, получавших только комплекс ПТП. Из 10 крыс у 4 структура печени не отличалась от контроля. У остальных патологические изменения в печени были выражены намного слабее по сравнению с группой животных, получавших только комплекс ПТП. Исследования поведенческих реакций в классическом варианте в «открытом поле» показали, что нооклерин несколько улучшил исследовательскую активность крыс, незначительно сниженную под влиянием комплекса ПТП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшuler В.Б., Кравченко С.Л., Корольков А.И., Козырева А.В. О клинической эффективности препарата нооклерин (деанола ацеглумат) при лечении больных алкоголизмом // Наркология. – 2013. – № 11. – С. 55-60.
2. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., Харитонова Н.Ю., Ахтямова А.А., Багдасарян Т.Р. Особенности переносимости противотуберкулезной химиотерапии с учетом психологического статуса пациентов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С.15-19.
3. Медведев В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2013. – № 4. – С. 53-59.
4. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А., Микуляк А.И. Патогенетическое обоснование применения нооклерина (деанола ацеглумата) в восстановлении метаболического потенциала крови // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 41-53.
5. Можокина Г.Н., Зюзя Ю.Р., Петрова Л.Ю., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 25-30. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>
6. Национальная программа реализации принципов GLP Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, англ. OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development) в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований. URL: <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/> [Дата обращения: 01.10.2024].
7. Суханов Д.С., Алексеева Ю.С., Тимофеев Е.В. Гепатотокическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов // Медицина: теория и практика. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 48-62.
8. Титова Л.А., Пьянзова Т.В. Выраженность нейрокогнитивных расстройств у пациентов фтизиатрического стационара // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 59-60. <https://doi.org/10.292/2075-1230-2019-97-12-59-60>
9. Brandariz-Núñez D., Hernández-Corredoira V., Guarc-Prades E., García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases // Farmacia Hospitalaria. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 61-65.
10. Chen X., Pan H., Hao Z., Yi H., Tang S. Changing Trajectories of Alanine Aminotransferase and Risk of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury in Chinese Patients: A Cohort Study // J Clin Pharmacol. – 2024. – № 4. – P. 840-848. <https://doi.org/10.1002/jcpb.2422>
11. Court R., Centner C.M., Chirehwa M., Wiesner L., Denti P., de Vries N., Harding J., Gumbo T., Maartens G., McIleron H. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis // Int J Infect Dis. – 2021. – № 105. – P. 688-694. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.001>
12. Donald P.R. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90, № 5. – P. 279-292.
13. Jones M.R., Urts I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E., et al. Drug-induced peripheral neuropathy: A narrative review // Curr Clin Pharmacol. – 2020. – № 15. – P. 38-48.
14. Lifen Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2019. – № 23. – P. 1293-1307.
15. Mittal G.K., Reddy V.A.S.K., Akhtar S.M., Kaur H. Moxifloxacin induced encephalopathy in disseminated tuberculosis: A case report // Indian J Tuberc. – 2020. – Vol. 67, № 3. – P. 423-425. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.05.002>
16. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System // Front. Pharmacol. – 2020. – № 11. – P. 428.
17. Wang N., Chen X., Hao Z., Guo J., Wang X., Zhu X., Yi H., Wang Q., Tang S. Incidence and Temporal Trend of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Trop Med. – 2022. – № 4. – P. 8266878. <https://doi.org/10.1155/2022/8266878>
18. Wierzbinski P., Hubska J., Henzler M., Kucharski B., Bieś R., Krzystanek M. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16, № 8. – P. 1105. <https://doi.org/10.3390/ph16081105>

REFERENCES

1. Altshuler V.B., Kravchenko S.L., Korolkov A.I., Kozyreva A.V. On the clinical effectiveness of nooclerin (deanol aceglumate) in the treatment of patients with alcohol addiction. *Narkologiya*, 2013, no. 11, pp. 55-60. (In Russ.)
2. Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Akhtyamova A.A., Bagdasaryan T.R. Specific features of anti-tuberculosis chemotherapy tolerance in the light of psychological status of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 15-19. (In Russ.)
3. Medvedev V.E. New possibilities for the treatment of asthenic disorders in psychiatric, neurological and somatic practice. *Psichiatriya I Psikhofarmakoterapiya Im. P.B. Gannushkina*, 2013, no. 4, pp. 53-59. (In Russ.)
4. Mikulyak N.I., Kinzirkaya Yu.A., Mikulyak A.I. Pathogenetic rationale for the use of nooclerin (deanol aceglumate) in restoring the metabolic blood potential. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh zavedeniy. Povolzhsky Region. Meditsinskie Nauki*, 2009, vol. 11, no. 3, pp. 41-53. (In Russ.)
5. Mozhokina G.N., Zyuzu Yu.R., Petrova L.Yu., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Toxicity of treatment regimens for drugresistant tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2021, vol. 66, no. 11-12, pp. 25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>
6. National Program for Implementation of GLP Principles of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) in Activities of Russian Testing Centers (Laboratories) in the Field of Non-Clinical Laboratory Research. (In Russ.) Available: <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/> Accessed October 1, 2024
7. Sukhanov D.S., Alekseeva Yu.S., Timofeev E.V. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Meditina: Teoriya i Praktika*, 2023, vol. 8, no. 2, pp. 48-62. (In Russ.)
8. Titova L.A., Pyanzova T.V. The severity of neurocognitive disorders in patients of a TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 59-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-59-60>
9. Brandariz-Núñez D., Hernández-Corredoira V., Guarc-Prades E., García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases // Farmacia Hospitalaria. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 61-65.
10. Chen X., Pan H., Hao Z., Yi H., Tang S. Changing trajectories of alanine aminotransferase and risk of antituberculosis drug-induced liver injury in Chinese patients: a cohort study. *J. Clin. Pharmacol.*, 2024, no. 4, pp. 840-848. <https://doi.org/10.1002/jcpb.2422>
11. Court R., Centner C.M., Chirehwa M., Wiesner L., Denti P., de Vries N., Harding J., Gumbo T., Maartens G., McIleron H. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 105, pp. 688-694. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.001>
12. Donald P.R. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children // *Tuberculosis*. – 2010. – Vol. 90, № 5. – P. 279-292.
13. Jones M.R., Urts I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E. et al. Drug-induced peripheral neuropathy: A narrative review. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2020, no. 15, pp. 38-48.
14. Lifen Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, no. 23, pp. 1293-1307.
15. Mittal G.K., Reddy V.A.S.K., Akhtar S.M., Kaur H. Moxifloxacin induced encephalopathy in disseminated tuberculosis: A case report. *Indian J. Tuberc.*, 2020, vol. 67, no. 3, pp. 423-425. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.05.002>
16. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.*, 2020, no. 11, pp. 428.
17. Wang N., Chen X., Hao Z., Guo J., Wang X., Zhu X., Yi H., Wang Q., Tang S. Incidence and temporal trend of antituberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Trop. Med.*, 2022, no. 4, pp. 8266878. <https://doi.org/10.1155/2022/8266878>
18. Wierzbinski P., Hubska J., Henzler M., Kucharski B., Bieś R., Krzystanek M. Depressive and other adverse CNS effects of fluoroquinolones. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, vol. 16, no. 8, pp. 1105. <https://doi.org/10.3390/ph16081105>

19. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K., Wu W., Tian Y. Is the prophylactic use of hepatoprotectants necessary in antituberculosis treatment? // *Cancer Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 62, № 5. – P. 269-278.
20. Wu S., Xia Y., Lv X., et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of antituberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – T. 30, № 3. – P. 540-545. <https://doi.org/10.1111/jgh.12717>
21. Zhang S., Pan H., Peng X., et al. Preventive use of a hepatoprotector against antituberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 409-416. <https://doi.org/10.1111/jgh.13070>
22. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China // *J Glob Antimicrob Resist.* – 2020. – № 21. – P. 375-379. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.019>
19. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K., Wu W., Tian Y. Is the prophylactic use of hepatoprotectants necessary in antituberculosis treatment? *Cancer Chemotherapy*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 269-278.
20. Wu S., Xia Y., Lv X. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of antituberculosis agents in a large cohort of Chinese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 540-545. <https://doi.org/10.1111/jgh.12717>
21. Zhang S., Pan H., Peng X. et al. Preventive use of a hepatoprotector against antituberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, vol. 31, no. 2, pp. 409-416. <https://doi.org/10.1111/jgh.13070>
22. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, no. 21, pp. 375-379. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.019>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.+7 (495) 631-15-15

Можокина Галина Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции, в.н.с. лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
E-mail: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11
Тел.+7 (499) 246-99-80

Язериан София Георгиевна

Инженер лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Полозкова Василиса Антоновна

Научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: vasilisa2006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone +7 (495) 631-15-15

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection,
Leading Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory,
G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics
Email: mojokina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Anastasiya G. Samoilova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics

11 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021
Phone: +7 (499) 246-99-80

Sophia G. Yazeryan

Engineer of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: sofiya.yazeryan@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Vasilisa A. Polozkova

Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: vasilisa2006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Трешалин Михаил Иванович

*К. м. н., научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: funky@beatween.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>*

Mikhail I. Treschalin

*Candidate of Medical Sciences, Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: funky@beatween.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>*

Переверзева Элеонора Рафаиловна

*Д. б. н., профессор главный научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>*

Eleonora R. Pereverzeva

*Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: pereverzeva-ella@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>*

Поступила 15.10.2023

Submitted as of 15.10.2023