



Экспериментальная оценка влияния коэнзима Q10 на токсичность комплекса противотуберкулезных препаратов

С.Г. ЯЗЕРЯН¹, Г.Н. МОЖОКИНА^{2,1}, В.А. ПОЛОЗКОВА¹, М.И. ТРЕЩАЛИН¹, Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА¹,
А.Г. САМОЙЛОВА²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва, РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить в эксперименте на крысах токсикомодифицирующие свойства коэнзима Q10 при токсических реакциях, вызванных комплексом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. Исследование проводили на 30 нелинейных самках крыс массой 230-250 г, разделенных на 3 группы. Контрольная группа (КГ) получала 1% крахмальный гель. Опытная группа 1 (ОГ1) получала комплекс из 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП): Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Z, опытная группа 2 (ОГ2) получала те же ПТП, и дополнительно вводился коэнзим Q10 в виде лекарственного препарата Кудесан за 30 минут до комплекса ПТП. Дозы ПТП и коэнзима Q10 были эквивалентны терапевтическим дозам для человека, используемым в клинике. Проявление токсических реакций у крыс оценивали по изменению массы тела, клиническим и биохимическим показателям крови, изменению параметров ЭКГ и поведенческих реакций в тесте «Открытое поле» и морфологическим изменениям органов и тканей.

Результаты. Коэнзим Q10 проявил способность к модификации вызванных комплексом ПТП кардио-, гепато-, гемато- и нефротоксичности на функциональном и морфологическом уровнях. Нейропротекторное действие коэнзима Q10 в использованной дозе оценить не удалось из-за слабо выраженных изменений поведенческих реакций у крыс на комплекс ПТП по сравнению с контролем.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, токсические реакции, модификаторы токсичности, коэнзим Q10, крысы.

Для цитирования: Язерян С.Г., Можокина Г.Н., Полозкова В.А., Трещалин М.И., Переверзева Э.Р., Самойлова А.Г. Экспериментальная оценка влияния коэнзима Q10 на токсичность комплекса противотуберкулезных препаратов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 70–78. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-70-78>

Experimental Evaluation of the Effect of Coenzyme Q10 on Toxicity of a Combination of Antituberculosis Drugs

S.G. YAZERYAN¹, G.N. MOZHOKINA^{2,1}, V.A. POLOZKOVA¹, M.I. TRESCHALIN¹, E.R. PEREVERZEVA¹,
A.G. SAMOYLOVA²

¹ G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study toxicity modifying effects of Coenzyme Q10 in toxic reactions caused by a combination of antituberculosis drugs in the rat experiment.

Subjects and Methods. 30 non-linear female rats weighing 230-250 g, divided into 3 groups were used in the experiment. Control Group (CG) received 1% starch gel. Experimental Group 1 (EG1) received a combination of 5 antituberculosis drugs: Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Z, Experimental Group 2 (EG2) received the same antituberculosis drugs, and additionally Coenzyme Q10 as the drug product of Qudesan, 30 min before the combination of antituberculosis drugs. Doses of antituberculosis drugs and Coenzyme Q10 were equivalent to human therapeutic doses used in the clinic. The manifestation of toxic reactions in rats was evaluated by body weight changes, clinical and biochemical blood parameters, changes in ECG and behavioral reactions in the open field test, and morphological changes in organs and tissues.

Results. Coenzyme Q10 showed the ability to modify cardio-, hepato-, hematoto- and nephrotoxicity induced by antituberculosis drugs at functional and morphologic levels. It was impossible to assess the neuroprotective effect of Coenzyme Q10 in the dose used due to weakly expressed changes in behavioral reactions in rats after the combination of antituberculosis drugs compared to Control Group.

Key words: antituberculosis drugs, toxic reactions, toxicity modifiers, Coenzyme Q10, rats.

For citation: Yazeryan S.G., Mozhokina G.N., Polozkova V.A., Treschalin M.I., Pereverzeva E.R., Samoylova A.G. Experimental evaluation of the effect of Coenzyme Q10 on toxicity of a combination of antituberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 70–78. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-70-78>

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

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Введение

Возникновение нежелательных явлений (НЯ) в ответ на прием отдельных противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их сочетаний является одной из ведущих причин прерывания лечения больных туберкулезом, изменения схем химиотерапии и снижения эффективности терапии. Необходимость одновременного применения комплекса из 4-5 и более ПТП с различными профилями безопасности для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью приводит к функциональным нарушениям многих систем организма пациента. Наряду с традиционными для ПТП гепатотоксичностью [7] и нейротоксичностью [6] новым аспектом лекарственных осложнений химиотерапии стали кардиотоксичность [5], обусловленная применением препаратов, оказывающих негативное влияние на сердце (фторхинолоны, бедаквилин, клофазимин, деламанид, претоманид) и гематотоксичность, чаще всего связанная с применением линезолида [13].

Своевременное выявление и коррекция токсических реакций имеет решающее значение в повышении эффективности лечения. Несмотря на разнообразие токсических эффектов, общим цитопатическим механизмом повреждающего действия препаратов является нарушение функций митохондрий, приводящее к изменению энергетики и оксидативному повреждению тканей [1, 2].

Убидекаренон (убихинон), известный как Коэнзим Q, представлен преимущественно в митохондриях эукариотических клеток. Коэнзим Q10 (CoQ10), состоящий из бензохинонового кольца, связанного с боковой цепью, содержащей 10 изопреновых фрагментов, является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в окислительном фосфорилировании [12]. Максимальное содержание CoQ10 в органах с наибольшими энергетическими потребностями – в сердце и печени. CoQ10 является основным эндогенно синтезируемым жирорастворимым антиоксидантом, защищающим все типы клеточных мембран от окислительного повреждения. Он играет важную роль в поддержании лизосомального pH, в метаболизме пиримидинов и аминокислот. CoQ10 также может опосредовать экспрессию ряда генов, в том числе участвующих в воспалении, ингибировать апоптоз и контролировать мембранные

каналы [10]. Антиоксидантные свойства делают CoQ10 одним из наиболее перспективных агентов для клинической практики, особенно в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, злокачественных опухолей и других патологических состояний [8, 10, 13, 14]. В лекарственном средстве Кудесан, которое относится к фармакологической группе «Антигипоксанты и антиоксиданты», CoQ10 представлен в виде солюбилизированной формы, обладающей большей терапевтической эффективностью по сравнению с несолубилизированной формой, так как ее биодоступность в 2,6 раза выше [4].

Цель исследования

Оценить в эксперименте на крысах способность коэнзима Q10 модифицировать токсические реакции, вызванные комплексом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами обращения с животными, соответствующими Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей [3] и Правилами надлежащей лабораторной практики. В эксперименте использованы половозрелые беспородные крысы самки массой тела 230-250 г, полученные из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА» 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.

Крысы были разделены на 3 группы по 10 голов в соответствии со схемами введения препаратов. Контрольная группа (КГ) получала 1% крахмальный гель. Опытная группа 1 (ОГ1) получала комплекс ПТП, включающий: моксифлоксацин (Mxf, 36 мг/кг), линезолид (Lzd, 54 мг/кг), цикloserин (Cs, 90 мг/кг), бедаквилин (Bdq, 36 мг/кг) и пиразинамид (Z, 250 мг/кг). Опытная группа 2 (ОГ2) дополнительно к таким же ПТП получала коэнзим Q10 в виде 0,4% раствора в 0,9% раство-

ре хлорида натрия в разовой дозе 8 мг/кг за 30 минут до введения ПТП. Использованные дозы ПТП и коэнзима Q10 были эквивалентны терапевтическим дозам для человека и пересчитаны на крыс с использованием коэффициента поверхности тела. Все препараты вводили перорально ежедневно в течение 21 дня.

На 1 сутки по окончании курса введения препаратов (22 сутки эксперимента) крыс тестировали в установке «открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука») при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology). Длительность тестирования составляла 5 минут. В автоматическом режиме регистрировали пройденное расстояние (см), среднюю скорость (см/с), двигательную активность в центральной и периферической зонах. В полуавтоматическом режиме фиксировали количество эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с отверстиями-«норками». Для определения функции сердца у крыс регистрировали показатели ЭКГ на электрокардиографе Zoomed iE300 (Китай) во II стандартном отведении. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, QT).

На 23 сутки эксперимента брали кровь для клинического и биохимического анализа. Гематологические исследования проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus Junior Vet» (Diatron, Венгрия). Биохимические исследования (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, билирубин общий и прямой, натрий, калий, магний, кальций) осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology, США).

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. На вскрытии макроскопически оценивали состояние внутренних органов и серозных оболочек. Определяли массовые коэффициенты (отношение массы органа к массе тела) печени, почек, сердца, селезенки. Участки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине, по стандартной методике заливали в парафин. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении 10. Дополнительно гистологическую картину каждого органа оценивали по оригинальной полуколичественной шкале, в которой каж-

дый патологический признак в структуре органа ранжировали по степени его выраженности. Для каждого животного подсчитывали частоту встречаемости данного признака и умножали на степень его выраженности. Сумма баллов соответствовала интенсивности патологических изменений органа в группе. Шкалы приведены в соответствующем разделе результатов.

Статистическую обработку количественных данных проводили по критерию t Фишера-Стьюдента при помощи компьютерных программ StatPlus 2006 и Microsoft Excel. Для всех изученных показателей подсчитывали среднее арифметическое и ошибку средней арифметической (M+m). Различия определяли как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В течение курса введения препаратов все животные равномерно прибавляли в массу тела, что свидетельствует об отсутствии серьезного влияния комплекса ПТП на желудочно-кишечный тракт (табл. 1). Однако у некоторых животных, получавших коэнзим Q10, был отмечен неоформленный стул, что может быть связано с содержанием в лекарственной форме масел для растворения CoQ10.

Таблица 1. Изменение массы тела крыс в течение эксперимента

Table 1. Changes in the weight of rats during the experiment

Группа	Масса тела (г), M±m			
	Сутки опыта			
	1	8	16	22
КГ n=10	238,90±14,78	243,90±17,38	252,20±20,21	256,20±19,71
ОГ1 n=10	244,90±8,81	250,50±11,24	258,30±14,07	270,10±16,25
ОГ2 n=10	247,20±17,26	252,50±17,14	260,70±16,48	269,20±13,98

Результаты оценки поведенческих реакций.

Анализ двигательной и исследовательской активности не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 2). Однако у крыс ОГ1 и ОГ2 на фоне приема ПТП наблюдалось снижение количества заглядываний в норки на 14-17% и эпизодов груминга на 35-37% по сравнению с КГ. Положительный эффект коэнзима Q10 наблюдался

Таблица 2. Показатели (M±m) двигательной и исследовательской активности крыс в тесте «открытое поле» после курса введения препаратов

Table 2. Rates (M±m) of motor and exploratory activity of rats in the open field test after the administration of drugs

Группа	Пройденное расстояние, см	Средняя скорость, см/с	Количество заглядываний в «норки»	Количество стоек	Количество эпизодов груминга
КГ n=10	2367,0±457,8	7,89±1,53	14,8±5,79	20,1±7,52	4,3±2,91
ОГ1 n=10	2196,7±620,0	7,32±2,07	12,7±6,53	17,9±10,1	2,80±1,87
ОГ2 n=10	2472,5±454,8	8,24±1,52	12,3±5,19	24,3±9,09	2,70±1,25

у крыс ОГ2 только в отношении количества стоек, отражающих суммарно исследовательскую и двигательную активность (увеличение на 35,8% по сравнению с ОГ1).

Электрокардиографическое исследование показало, что применение комплекса ПТП у крыс ОГ1 привело к изменению ритма сердца: статистически значимому снижению ЧСС, удлинению интервалов QT и RR (табл. 3). У крыс ОГ2 на фоне приема коэнзима Q10 величина ЧСС, интервалы QT и RR не отличались от КГ, что можно расценивать как достоверное снижение кардиотоксического действия комплекса ПТП.

Таблица 3. Показатели ЭКГ (M±m) крыс после курса введения препаратов

Table 3. ECG parameters (M±m) of rats after the administration of drugs

Группа	ЧСС, уд/мин	QT, с	RR, с
КГ n=10	462,0±31,8	0,048±0,003	0,142±0,01
ОГ1 n=10	386,3±26,6*	0,061±0,006*	0,182±0,013*
ОГ2 n=10	421,8±18,0**	0,052±0,005**	0,162±0,007**

*различия с КГ при p≤0,05
**различия с ОГ1 при p≤0,05
*difference from CG with p≤0.05
**difference from EG1 with p≤0.05

Гематологические и биохимические исследования. Результаты клинического анализа крови крыс ОГ1 показали, что применение комплекса ПТП приводит к появлению признаков гематотоксичности в виде статистически значимого снижения общего количества лейкоцитов (за счет лимфоцитов и гранулоцитов), эритроцитов, содержания гемоглобина и величины гематокрита (табл. 4). У крыс ОГ2 изу-

Таблица 5. Биохимические показатели сыворотки крови крыс (M±m) после курса введения препаратов

Table 5. Blood serum biochemical parameters of rats (M±m) after the administration of drugs

Показатели	КГ n=10	ОГ1 n=10	ОГ2 n=10
	M±m		
АЛТ (Ед/л)	80,9±11,1	114,7±15,0*	97,4±14,9
АСТ (Ед/л)	63,1±6,4	69,8±19,3	60,2±18,9
ЩФ (Ед/л)	297,5±46,6	235,1±68,4	217,4±85,3
Билирубин общий (мкмоль/л)	3,1±1,5	3,6±1,6	2,9±1,5
Билирубин прямой (мкмоль/л)	1,2±0,4	1,3±0,2	1,9±0,8
Общий белок (г/л)	53,7±7,1	38,9±7,6*	42,7±12,0
Альбумин (г/л)	24,7±2,3	19,6±2,2*	30,0±3,5**
Креатинин (мкмоль/л)	50,0±5,7	36,9±10,7	36,8±21,2
Мочевина (ммоль/л)	7,7±2,8	6,7±3,8	6,3±3,5
Глюкоза (ммоль/л)	5,8±1,0	5,0±1,1	5,1±0,9
К ⁺ (ммоль/л)	1,9±1,4	6,4±2,3*	2,7±2,1
Na ⁺ (ммоль/л)	120,0±9,3	103,8±4,4*	120,5±6,6**
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,2±0,25	1,9±0,5	2,3±0,4
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,6±0,3	0,5±0,4	0,6±0,4

*различия с КГ при p≤0,05
** различия с ОГ1 при p≤0,05
*difference from CG with p≤0.05
**difference from CG1 with p≤0.05

ченные показатели периферической крови достоверно не отличались от КГ.

Применение комплекса ПТП привело к изменению некоторых биохимических показателей сыворотки крови (табл. 5). Статистически значимое повышение уровня АЛТ и снижение уровня альбумина могут служить признаком гепатотоксичности. Пониженный уровень общего белка и альбумина и наруше-

Таблица 4. Количественные показатели периферической крови крыс после курса введения препаратов

Table 4. Peripheral blood quantitative parameters in rats after the administration of drugs

Показатель	Норма**	M±m		
		КГ n=10	ОГ1 n=10	ОГ2 n=10
Лейкоциты (тыс/мм³)	11,14±1,08	10,23±2,00	7,36±1,85*	7,99±2,57
Лимфоциты (тыс/мм³)	8,61±0,17	7,90±2,24	5,79±1,66*	6,43±2,17
Гранулоциты (тыс/мм³)	2,15±0,17	2,10±0,89	1,33±0,37*	1,32±0,49
Эритроциты (млн/мм³)	7,02±0,4	7,28±0,56	6,73±0,41*	7,07±0,75
Гемоглобин (г/л)	139±8	139,25±7,55	124,80±7,58*	131,67±13,12
Гематокрит (%)	43,87±1,37	39,37±2,29	35,17±1,39*	37,13±3,88
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	566,1±72,95	446,38±61,20	446,30±94,58	469,56±97,75

*различия с КГ при p≤0,05
** Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург. УрО РАН, 2021. 864 с.
*difference from CG with p≤0.05
** Yushkov B.G., Korneva E.A., Chereshev V.A. The concept of norm in physiology and pathophysiology. Physiological constants of laboratory animals. Yekaterinburg, UrO RAN Publ., 2021. 864 p. (In Russ.)

ние электролитного баланса могут быть обусловлены нефротоксичностью комплекса ПТП. Использование коэнзима Q10 привело к снижению АЛТ, увеличению альбумина и общего белка до уровня контроля и восстановлению электролитного баланса.

Массовые коэффициенты (МК) внутренних органов крыс. МК почек и селезенки крыс опытных групп не отличались от контроля (табл. 6). МК пе-

чени был статистически значимо выше у крыс ОГ1. У животных обеих опытных групп наблюдалось достоверное снижение МК сердца.

Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс.

Сердце. У 3 из 10 крыс ОГ1 строение миокарда не отличалось от КГ (рис. 1).

У других 7 крыс в циркулярном мышечном слое миокарда определялись очаги токсической кардиомиопатии и очаги атрофии кардиомиоцитов разной степени выраженности: от единичных мелких (рис. 2) до крупных (рис. 3).

У 5 животных ОГ2 структура сердечной мышцы не отличалась от контроля. У 4 других крыс определялись лишь мелкие очаги атрофии кардиомиоцитов в циркулярном мышечном слое. Только у 1 крысы были выявлены единичные крупные очаги токсической кардиомиопатии и очаги атрофии мышечных волокон. По результатам полуколичественной оценки выраженность патологических изменений миокарда у крыс ОГ1 составила 30 баллов,

Таблица 6. Массовые коэффициенты внутренних органов крыс ($M \pm m$)

Table 6. Weight coefficients of internal organs of rats ($M \pm m$)

Группа	Печень	Сердце	Почка	Селезенка
КГ n=10	3,49±0,14	0,35±0,02	0,26±0,03	0,28±0,06
ОГ1 n=10	3,66±0,17*	0,29±0,02*	0,26±0,01	0,28±0,09
ОГ2 n=10	3,55±0,28	0,29±0,02*	0,26±0,02	0,26±0,05

*различия с КГ достоверны при $p \leq 0,05$

*Difference from CG is valid with $p \leq 0,05$

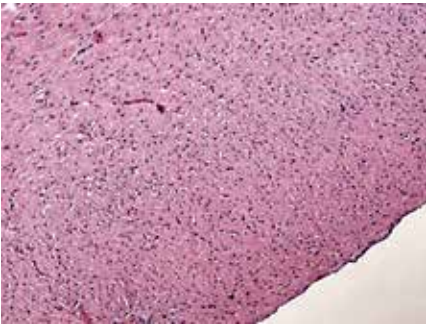


Рис. 1. Миокард. Контроль. $\times 10$
Fig. 1. Myocardium. Control. $\times 10$

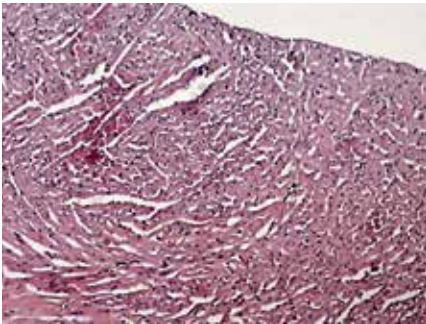


Рис. 2. Миокард. Комплекс ПТП. Небольшие очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон в циркулярном слое. $\times 10$
Fig. 2. Myocardium. The combination of antituberculosis drugs. Small foci of toxic cardiomyopathy and atrophy of muscle fibers in the circular layer. $\times 10$

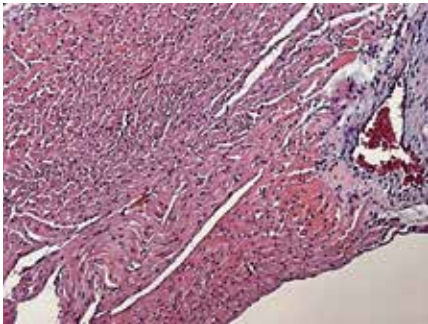


Рис. 3. Миокард. Комплекс ПТП. Крупные очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон в циркулярном слое. $\times 10$
Fig. 3. Myocardium. The combination of antituberculosis drugs. Large foci of toxic cardiomyopathy and atrophy of muscle fibers in the circular layer. $\times 10$

Таблица 7. Полуколичественная оценка в баллах патологических изменений миокарда у 10 крыс из каждой опытной группы (у одной крысы могло быть несколько патологических изменений)

Table 7. Semi-quantitative evaluation of myocardial pathologic changes in scores of 10 rats in each experimental group (one rat could have several pathologic changes)

Патологические изменения	Степень тяжести поражения в баллах	ОГ1		ОГ2	
		Количество животных с изменением	Баллы	Количество животных с изменением	Баллы
Мелкие очаги токсической кардиомиопатии	1	2	2	0	0
Крупные очаги токсической кардиомиопатии	2	0	0	0	0
Мелкие очаги атрофии кардиомиоцитов	3	0	0	1	3
Крупные очаги атрофии кардиомиоцитов	4	0	0	2	8
Мелкие очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон	5	2	10	0	0
Крупные очаги токсической кардиомиопатии и атрофии мышечных волокон	6	3	18	1	6
Итого		7	30	4	17

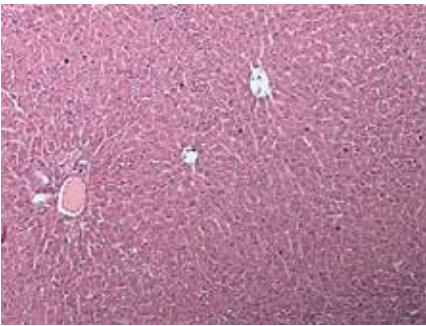


Рис. 4. Печень. Контроль. *x10*
Fig. 4. Liver. Control. *x10*

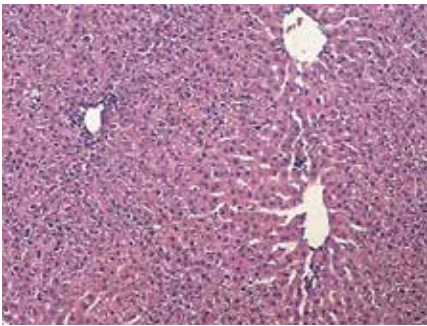


Рис. 5. Печень. Комплекс ПТП. Умеренный отек вокруг центральных вен. Очаги вакуольной дистрофии гепатоцитов. *x10*
Fig. 5. Liver. The combination of antituberculosis drugs. Moderate edema around the central veins. Foci of vacuolar dystrophy of hepatocytes. *x10*

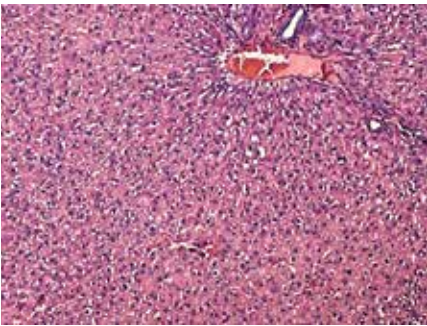


Рис. 6. Печень. Комплекс ПТП. Тотальная вакуольная дистрофия гепатоцитов. Единичные клетки в состоянии баллонной дистрофии. *x10*
Fig. 6. Liver. The combination of antituberculosis drugs. Total vacuolar dystrophy of hepatocytes. Single cells in balloon dystrophy state. *x10*

Таблица 8. Полуколичественная оценка в баллах патологических изменений в печени у 10 крыс из каждой опытной группы (у одной крысы могло быть несколько патологических изменений)
Table 8. Semi-quantitative evaluation of liver pathologic changes in scores of 10 rats in each experimental group (one rat could have several pathologic changes)

Патологические изменения	Степень тяжести поражения в баллах	ОГ1		ОГ2	
		Количество животных с изменением	Баллы	Количество животных с изменением	Баллы
Вакуольная дистрофия очаговая	1	6	6	5	5
Вакуольная дистрофия тотальная	3	1	3	0	0
Баллонная дистрофия очаговая	2	1	2	0	0
Баллонная дистрофия тотальная	6	0	0	0	0
Мелкие микронекрозы единичные	3	3	9	2	6
Мелкие микронекрозы множественные	6	2	12	0	0
Крупные микронекрозы единичные	4	0	0	2	8
Крупные микронекрозы множественные	8	0	0	0	0
Итого		13	32	9	19

у крыс ОГ2 – 17 баллов (табл. 7). Таким образом, применение коэнзима Q10 снизило на 43,3% интенсивность токсической кардиомиопатии, вызванной комплексом ПТП.

Печень. У крыс КГ особенностей структуры органа не отмечено (рис 4).

У большинства крыс ОГ1 в печени были найдены очаги вакуольной дистрофии разных размеров (рис. 5).

У одной крысы вакуольная дистрофия гепатоцитов была тотальной. На ее фоне встречались единичные клетки в состоянии баллонной дистрофии (рис. 6).

У некоторых крыс были обнаружены единичные или множественные очаги микронекроза небольших размеров. Из 10 крыс ОГ2 у 5 была выявлена умеренно выраженная вакуольная дистрофия гепатоцитов, у 2 найдены крупные очаги некроза. Выраженность патологических изменений печени у крыс ОГ1 составила 32 балла, у крыс ОГ2 – 19 бал-

лов (табл. 8). Применение коэнзима Q10 снизило на 40,6% интенсивность морфологических признаков гепатотоксичности, вызванной комплексом ПТП.

Почка. Структура почек крыс КГ была без особенностей. Встречался лишь умеренный периваскулярный отек в экстаемедуллярной зоне (рис. 7).

У большинства крыс ОГ1 были обнаружены признаки интерстициального гломерулонефрита в виде расширения просвета капсулы клубочков, полнокровии их капилляров, вакуолизации эндотелия капилляров (рис. 8), лапчатости клубочков (рис. 9).

Признаки тубуло-интерстициального нефрита в виде дистрофических и деструктивных изменений эпителия извитых канальцев были обнаружены у 4 крыс (рис. 9) в виде очагов микронекроза в разных зонах – у 6 (рис. 8). Повреждения структуры почки сопровождались усилением периваскулярного отека и появлением очагов отека интерстиция органа. Применение коэнзима Q10 привело к ослаблению токсического влияния комплекса ПТП на ткань

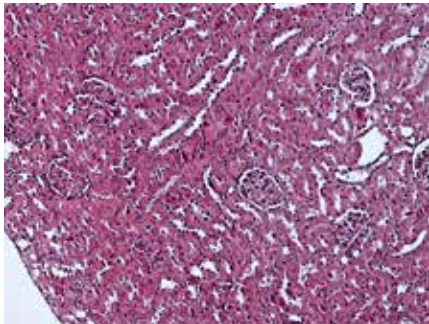


Рис. 7. Почка. Контроль. Кортиковая и юкстамедуллярная зона. *x10*
Fig. 7. Kidney. Control. Cortical and juxtamedullary area. *x10*

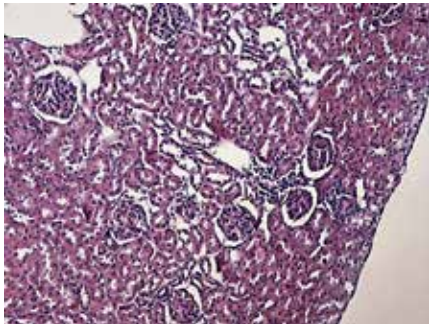


Рис. 8. Почка. Комплекс ПТП. Умеренный очаговый отек интерстиция. Просвет капсулы клубочков расширен, капилляры полнокровны, эндотелий вакуолизирован. Мелкий очаг некроза извитых канальцев в корковой зоне. *x10*
Fig. 8. Kidney. The combination of antituberculosis drugs. Moderate focal edema of the interstitium. The lumen of the tubular capsule is dilated, capillaries are full blooded, endothelium is vacuolized. Small focus of necrosis of convoluted tubules in the cortical zone. *x10*

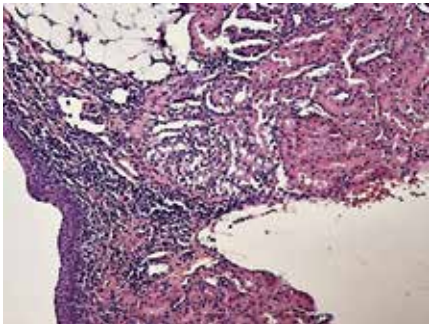


Рис. 9. Почка. Комплекс ПТП. Крупный очаг некроза извитых канальцев. Очаг деструкции эпителия дистальных канальцев. Лапчатый клубочек. Клубочек с атрофией капиллярной сети. *x10*
Fig. 9. Kidney. The combination of antituberculosis drugs. A large necrotic focus of the convoluted tubules. Foci of destruction of distal tubule epithelium. A tuft. A tuft with capillary network atrophy. *x10*

Таблица 9. Полуколичественная оценка в баллах патологических изменений в почках у 10 крыс из каждой опытной группы

Table 9. Semi-quantitative evaluation of liver pathologic changes in scores of 10 rats in each experimental group

Патологические изменения	Степень тяжести поражения в баллах	ОГ1		ОГ2	
		Количество животных с изменением	Баллы	Количество животных с изменением	Баллы
Периваскулярный отек умеренный	1	3	3	6	6
Периваскулярный отек сильный	2	4	8	0	0
Умеренный очаговый отек интерстиция	3	2	6	0	0
Признаки интракапиллярного гломерулонефрита:					
Расширение просвета капсулы, полнокровие капилляров, вакуолизация эндотелия клубочков	4	7	28	5	20
Лапчатость клубочков	5	7	35	5	25
Атрофия капиллярной сети клубочков	6	2	12	0	0
Деструкция клубочков	7	1	7	0	0
Признаки тубуло-интерстициального нефрита					
Очаговая дистрофия эпителия извитых канальцев	5	5	25	1	5
Микронекрозы	7	6	42	3	21
Итого		37	166	20	77

почки, что выражалось в снижении интенсивности проявления патологических изменений и уменьшении числа животных, у которых эти изменения были выявлены (табл. 9). Выраженность патологических изменений структуры почек у крыс ОГ1 составила 166 баллов, у крыс ОГ2 – 77 баллов. Таким образом, при применении коэнзима Q10 интенсивность морфологических признаков нефротоксичности, вызванной комплексом ПТП, снизилась на 53,6%.

Обсуждение и заключение

Применение в течение 21 дня комплекса ПТП (Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Z) привело к развитию целого спектра токсических реакций у крыс. Изменения со стороны миокарда в виде удлинения интервалов QT и RR, снижения ЧСС и массового коэффициента сердца, наличия морфологических изменений миокарда, вероятно, связаны с моксифлоксацином и бе-

даквилином, кардиотоксический потенциал которых описан в литературе. Значимое повышение уровня АЛТ, снижение альбумина и общего белка, увеличение массового коэффициента печени и повреждение ее структуры свидетельствуют о гепатотоксичности, характерной для всех препаратов, кроме линезолида. С большой вероятностью воздействием линезолида обусловлено снижение показателей периферической крови, нарушение электролитного баланса, некоторые изменения поведенческих реакций. При применении коэнзима Q10 наблюдалось значимое ослабление проявлений кардио-гепато-, гемато- и нефротоксичности на функциональном и морфологическом уровнях. Нейропротекторное

действие коэнзима Q10 оценить не удалось из-за слабо выраженных изменений поведенческих реакций у крыс на комплекс ПТП по сравнению с контролем. Тем не менее, нейропротективные свойства коэнзим Q10 описаны в литературе при различной неврологической патологии в клинике и продемонстрированы на экспериментальных моделях, где использовали более высокие дозы и внутривенный или внутривентрикулярный способ введения [9]. Благодаря широкому спектру токсикомодифицирующего действия, доказанному в условиях эксперимента, коэнзим Q10 может быть рекомендован для клинических исследований с целью улучшения переносимости противотуберкулезной терапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // *Туберкулез и болезни легких*. – 2015. – № 8. – С. 48–53.
2. Головкин А.И., Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л. Универсальность феномена «нейротоксичность» (обзор литературы) // *Токсикологический вестник*. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 4–16.
3. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей", ЕЭС, Страсбург, 1986 // *Ланималогия*. – 1993. – № 1. – С. 29.
4. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10 // *РМЖ*. – 2008. – Т. 16. – № 5. – С. 338–340.
5. Кукурика А.В. Удлинение интервала QT при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2023. – Т. 68, № 11–12. – С. 67–74.
6. Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулезных препаратов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2020. – Т. 65, № 5–6. – С. 78–82.
7. Суханов Д.С., Алексеева Ю.С., Тимофеев Е.В. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов. Медицина: теория и практика. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 48–62.
8. Arenas-Jal M., Suñé-Negre J.M., García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges // *Comprehensive reviews in food science and food safety*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 574–594.
9. Bagheri S., Haddadi R., Saki S., Kourosh-Arami M., Rashno M., Mojaver A., Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article // *Front Neurosci*. – 2023. – № 17. – P. 1188839.
10. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10 // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2001. – № 20. – P. 591–598.
11. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Obolenskaya O.N., Shapoval N.S., Makarov V.G., Medvedev O.S. Tissue-level dynamics and redox state of Coenzyme Q10 in rats after intravenous injection of Ubiquinol // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – № 52. – P. 690–693.
12. Lenaz G., Fato R., Formigini G., Genova M.L. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport // *Mitochondrion*. – 2007. – № 7. – P. S8–33.
13. Zou F., Cui Z., Lou S., Ou Y., Zhu C., Shu C., Chen J., Zhao R., Wu Z., Wang L., Chen Z., Chen H., Lan Y. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database // *Front. Pharmacol.* – № 15. – P. 1338902.
14. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem // *Curr Cardiol Rev.* – 2018. – Vol.14, № 3. – P. 164–174.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 48–53. (In Russ.)
2. Golovko A.I., Ivitsky J.J., Ivanov M.B., Rejnyuk V.L. Universality of the phenomenon of «neurotoxicity» (literature review). *Toxicological Review*, 2021, vol. 29, no. 5, pp. 4–16. (In Russ.)
3. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, EEC, Strasbourg, 1986. *Lanimalogiya*, 1993, no. 1, pp. 29. (In Russ.)
4. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Pharmacokinetics of Coenzyme Q10. *RMJ*, 2008, vol. 16, no. 5, pp. 338–340. (In Russ.)
5. Kukurika A.V. QT-interval prolongation in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2023, vol. 68, no. 11–12, pp. 67–74. (In Russ.)
6. Mozokkina G.N., Samoylova A.G. Neurotoxic adverse effects of antimicrobial and anti-tuberculous drugs. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, vol. 65, no. 5–6, pp. 78–82. (In Russ.)
7. Sukhanov D.S., Alekseeva Yu.S., Timofeev E.V. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Meditsina: Teoriya i Praktika*, 2023, vol. 8, no. 2, pp. 48–62. (In Russ.)
8. Arenas-Jal M., Suñé-Negre J.M., García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 574–594.
9. Bagheri S., Haddadi R., Saki S., Kourosh-Arami M., Rashno M., Mojaver A., Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article. *Front Neurosci*, 2023, no. 17, pp. 1188839.
10. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001, no. 20, pp. 591–598.
11. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Obolenskaya O.N., Shapoval N.S., Makarov V.G., Medvedev O.S. Tissue-level dynamics and redox state of Coenzyme Q10 in rats after intravenous injection of Ubiquinol. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2018, no. 52, pp. 690–693.
12. Lenaz G., Fato R., Formigini G., Genova M.L. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion*, 2007, no. 7, pp. S8–33.
13. Zou F., Cui Z., Lou S., Ou Y., Zhu C., Shu C., Chen J., Zhao R., Wu Z., Wang L., Chen Z., Chen H., Lan Y. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database. *Front. Pharmacol.*, no. 15, pp. 1338902.
14. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 164–174.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11

Язерян София Георгиевна

Аспирант

E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Полозкова Василиса Антоновна

К. б. н., научный сотрудник

E-mail: vasilisa2006@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Трещалин Михаил Иванович

К. б. н., научный сотрудник

E-mail: funky@beatween.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

Переверзева Элеонора Рафаиловна

Д. б. н., главный научный сотрудник

E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

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, ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА»

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>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

11 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021

Sophia G. Yazeryan

Post-Graduate Student

Email: sofiya.yazeryan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8781-6376>

Vasilisa A. Polozkova

Candidate of Biological Sciences, Researcher

Email: vasilisa2006@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8643-6427>

Mikhail I. Treschalin

Candidate of Biological Sciences, Researcher

Email: funky@beatween.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5652-8686>

Eleonora R. Pereverzeva

Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher

Email: pereverzeva-ella@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7368-9695>

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky 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. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Поступила 14.10.2024

Submitted as of 14.10.2024