



## Влияние декстразида на метаболизм внеклеточного матрикса органов мышей с хроническим БЦЖ-индуцированным гранулематозом

Л.Б. КИМ, А.Н. ПУТЯТИНА, Г.С. РУССКИХ

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить влияние декстразида на фибротические осложнения в органах мышей с хроническим БЦЖ-индуцированным воспалением.

**Материалы и методы.** В работе использовали intactных мышей и животных, которым вводили вакцину БЦЖ. Инфицированным мышам через 6 мес. после инфицирования в течение 3 мес. внутривентрально вводили NaCl и декстразид, а затем оценивали межорганное ремоделирование внеклеточного матрикса.

**Результаты исследования.** Декстразид проявил антифибротическое действие, механизмы которого различались в органах. В печени снижение фиброза достигалось преимущественно за счет деградации коллагенов, в легких – деградации коллагенов и подавления их синтеза, в селезенке – подавления синтеза. Кроме того, во всех органах, особенно в легких, снижалось содержание гиалуронана и перлекана, но увеличивалось содержание галактозы в протеогликах. Изменения обмена коллагенов и протеогликанов связаны с системой локальной регуляции внеклеточного матрикса. Введение декстразида вызвало усиление активности деградирующих ферментов (гиалуронидаз и матриксных металлопротеиназ) в печени и особенно, в селезенке, тогда как в легких их активность оставалась на уровне инфицированных мышей. При этом в печени и легких было снижено содержание и активность ингибиторов протеаз (тканевые ингибиторы металлопротеиназ -1 и -2,  $\alpha$ 2-макроглобулин), в селезенке, наоборот, их значения были повышены и соответствовали уровню инфицированных мышей.

**Ключевые слова:** туберкулез, коллаген, гидроксипролин, декстразид, матриксные металлопротеиназы/тканевые ингибиторы металлопротеиназ, гиалуронидазы,  $\alpha$ 2-макроглобулин.

**Для цитирования:** Ким Л.Б., Путятин А.Н., Русских Г.С. Влияние декстразида на метаболизм внеклеточного матрикса органов мышей с хроническим БЦЖ-индуцированным гранулематозом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 79–87. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-79-87>

## Effects of Dextrazide on Metabolism of Extracellular Matrix in Mouse Organs during Chronic BCG-Induced Granulomatosis

L.B. KIM, A.N. PUTYATINA, G.S. RUSSKIKH

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study effects of dextrazide on fibrotic complications in the organs of mice with chronic BCG-induced inflammation.

**Subjects and Methods.** We used intact mice and animals that were given the BCG vaccine. Six months after the infection, infected mice were administered NaCl and dextrazide intraperitoneally for three months, after which inter-organ remodeling of the extracellular matrix was assessed.

**Results.** Dextrazide exhibited antifibrotic activity, the mechanisms of which varied between organs. In the liver, fibrosis reduction was achieved mainly through collagen degradation, in the lungs through collagen degradation and suppression of collagen synthesis, and in the spleen through suppression of synthesis. Additionally, the levels of hyaluronan and perlecan decreased in all organs, especially in the lungs, while the levels of galactose in proteoglycans increased. Changes in collagen and proteoglycan metabolism were associated with the local regulation system of the extracellular matrix. Administration of dextrazide caused an elevated activity of degrading enzymes (hyaluronidases and matrix metalloproteinases) in the liver and, especially, in the spleen, while their activity in the lungs remained at the level in the infected mice. At the same time, the level and activity of protease inhibitors (tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2,  $\alpha$ 2-macroglobulin) were reduced in the liver and lungs, while in the spleen, on the contrary, their levels were elevated and corresponded to the level in the infected mice.

**Key words:** tuberculosis, collagen, hydroxyproline, dextrazide, matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases, hyaluronidases,  $\alpha$ 2-macroglobulin.

**For citation:** Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S. Effects of dextrazide on metabolism of extracellular matrix in mouse organs during chronic BCG-induced granulomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 79–87. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-79-87>

Для корреспонденции:  
Ким Лена Борисовна  
E-mail: [lbkim@freftm.ru](mailto:lbkim@freftm.ru)

Correspondence:  
Lena B. Kim  
Email: [lbkim@freftm.ru](mailto:lbkim@freftm.ru)

## Введение

Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты ГИНК) обладает высокоэффективным бактерицидным действием на внутри- и внеклеточные *M. tuberculosis*, поэтому является препаратом первой линии в лечении туберкулеза [20]. Однако ГИНК может вызвать повреждение печени и даже печеночную недостаточность, вызываемую метаболитами препарата [21]. Имеются сообщения о случаях интерстициальных заболеваний легких, таких как пневмонит, вызванный ГИНК [17]. Описан случай развития фиброза легких через 3 недели приема противотуберкулезных препаратов [11] и, по мнению авторов, именно ГИНК оказался причастным в развитии фиброза. Выраженность фиброза оценивают по содержанию основных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) соединительной ткани (коллагены, гликозаминогликаны/протеогликаны, гликопротеины), синтез и деградация которых регулируется ферментами (матриксными металлопротеазами (ММП) и их ингибиторами). Коллагенов идентифицировано более 28 типов, о метаболизме их можно судить по гидроксипролину (ГОП) и его фракциям [5], соотношение которых отражает процесс деградации или синтеза коллагенов.

Вопрос о механизмах, участвующих в повреждении печени ГИНК, обсуждался в литературе, также поднимался вопрос о разработке новых лекарственных средств, ограничивающих нежелательные эффекты [7, 22]. Одной из последних разработок является препарат декстразид – конъюгат окисленного декстрана с ГИНК [19], который успешно прошел доклинические исследования [1]. Было показано, что декстразид в сравнении с ГИНК обладает значительно меньшей гепатотоксичностью и в терапевтических дозах не вызывает хроническую токсичность. Есть предположение, что снижение токсичности декстразида может снизить частоту нежелательных эффектов ГИНК.

## Цель исследования

Изучить влияние декстразида на фибротические осложнения в органах мышей при хроническом БЦЖ-индуцированном воспалении.

## Материалы и методы

Исследования проводили на мышах линии BALB/c (самцы 2 мес., 18-22 г), которые были при-

обретены в ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Россия). Все животные имели свободный доступ к пище и воде. Уход за животными и эксперименты проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также Правилами работы с подопытными животными. Протоколы экспериментов были одобрены Комитетом по биоэтике ФИЦ ФТМ № 5 от 02.02.2024.

Мыши были разделены случайным образом на три группы, в каждой группе по 5 животных. Группа 1 – интактные мыши (контроль), группы 2 и 3 – инфицированные однократным введением вакцины БЦЖ (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) в ретроорбитальный синус 0,5 мг микробных тел в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl на животное. Через 6 мес. после инфицирования в течение 3 мес. 2 раза в неделю мышам группы 2 вводили внутривентрикулярно по 50 мкл 0,9% раствор NaCl. Мышам группы 3 вводили внутривентрикулярно 2% раствор декстразида (конъюгат окисленного декстрана (40 кДа) и ГИНК [19]) по 50 мкл на животное. Сроки введения декстразида обусловлены тем, что после инфицирования вакциной БЦЖ на 180 сутки был зафиксирован максимально выраженный фиброз в легких [18].

Через 3 мес. от начала введения растворов декстразида и NaCl мышей выводили из эксперимента. Выделяли органы мышей (печень, легкие, селезенка), гомогенизировали, полученные аликваты супернатанта хранили при температуре -70°C до момента использования. Из органов поэтапно выделяли протеогликаны и определяли содержание сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ), уроновых кислот, галактозы, белка по ранее описанным методам [2]. Кроме того, в супернатанте определяли содержание фракций гидроксипролина (свободный – свГОП, отражающий содержание деградированных коллагенов, пептидно-связанный – пепГОП и белково-связанный – белГОП, отражающий содержание вновь синтезированных коллагенов) [5]. Оценивали активность гиалуронидазы и суммарную активность матриксных металлопротеиназ ММП [2]. Активность  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) измеряли согласно описанию [10].

Содержание гиалуронана (MyBioSource Inc., Германия), перлекана (Cloud-Clone Corp., США), тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-1

и ТИМП-2) (Thermo Fisher Scientific Inc., США) оценивали с помощью наборов для ИФА в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность определяли с помощью планшетного спектрофотометра Stat Fax-2100 (Awareness Technology, США). Активность гиалуронидаз, ММП,  $\alpha$ 2-МГ, содержание гиалуронана, перлекана и ТИМП пересчитывали на белок, измеренный по методу Bradford.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica v. 10,0 (StatSoft Inc., США). В связи с тем, что в большинстве случаев распределение признаков в выборках не подчинялось закону нормального распределения, использовали непараметрический метод: учитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Для проверки статистической гипотезы разности значений для двух независимых переменных использовали U-критерий

Манна–Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистической гипотезы принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В печени мышей группы 2 было повышено содержание гиалуронана в 5,9 раза, перлекана – в 6,5 раза, галактозы – в 3 раза относительно группы 1 (табл. 1). Оказались увеличенными все фракции ГОП: свГОП – в 1,5 раза, пепГОП – в 5,6 раза и белГОП – в 7 раз по сравнению с данными группы 1. У мышей группы 2 отмечена значимая активация ферментов (гиалуронидаз – в 3,7 раза,  $\alpha$ 2-МГ – в 52,5 раза, ММП – в 8,8 раза), повышение содержания ТИМП-1 – в 12 раз и ТИМП-2 – в 19,5 раз относительно группы 1 (табл. 1), отражая высокую активность ферментов, контролирующих обмен ВКМ. Известно, что  $\alpha$ 2-МГ относится к белкам

**Таблица 1. Влияние декстразида на основные компоненты ВКМ и систему локальной регуляции в печени мышей исследуемых групп, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )**

**Table 1. Effects of dextrazide on the main components of ICM and the local regulation system in the liver of mice in the study groups, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )**

Показатель	Контроль (1 группа, n=5)	БЦЖ+NaCl (2 группа, n=5)	БЦЖ+Декстразид (3 группа, n=5)	p
Гиалуронан, нг/мг белка	25,21 (20,71; 31,78)	149,19 (77,78; 256,95)	85,77 (82,82; 98,66)	1-2=0,009 1-3=0,0005
Перлекан, пг/мг белка	283,60 (231,27; 297,00)	1857,00 (1469,93; 3835,62)	974,07 (951,09; 1129,99)	1-2=0,004 1-3=0,0005 2-3=0,009
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мг сухой ткани	0,06 (0,05; 0,07)	0,06 (0,06; 0,08)	0,07 (0,07; 0,09)	1-3=0,011 1-2 $\geq$ 0,05 2-3 $\geq$ 0,05
Белок, мкг/мг сухой ткани	0,19 (0,15; 0,20)	0,15 (0,13; 0,18)	0,22 (0,21; 0,24)	1-3=0,021 2-3=0,002
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	0,020 (0,015; 0,020)	0,010 (0,010; 0,015)	0,07 (0,06; 0,08)	1-3=0,0005 2-3=0,0005
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	0,003 (0,002; 0,003)	0,009 (0,009; 0,012)	0,016 (0,016; 0,020)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0004
Свободный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	127,21 (103,70; 133,64)	194,12 (162,87; 242,24)	335,92 (279,52; 410,28)	1-2=0,003 1-3=0,0004 2-3=0,009
Пептидно-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	65,52 (45,90; 114,99)	365,26 (254,25; 604,02)	262,89 (148,35; 293,93)	1-2=0,004 1-3=0,005
Белково-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	65,52 (49,61; 83,96)	457,47 (413,19; 601,38)	511,66 (462,83; 527,79)	1-2=0,0005 1-3=0,0005
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,49 (0,42; 0,57)	1,83 (0,91; 2,59)	3,36 (2,85; 3,52)	1-2=0,016 1-3=0,0005 2-3=0,015
Активность $\alpha$ 2-макроглобулина, ИЕ/мг белка	0,004 (0,004; 0,006)	0,21 (0,19; 0,25)	0,11 (0,10; 0,12)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	5,51 (4,25; 7,45)	48,66 (41,91; 61,35)	56,41 (53,00; 67,29)	1-2=0,0005 1-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	1,75 (1,41; 2,10)	21,00 (20,26; 24,98)	7,62 (6,64; 8,80)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
ТИМП-2, нг/мг белка	4,22 (3,44; 5,09)	82,21 (81,60; 85,13)	39,75 (29,53; 46,05)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005

Примечание: (здесь и далее) ММП – матриксные металлопротеиназы, ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Note: (hereinafter) MMP – matrix metalloproteinases, TIMP – tissue inhibitors of metalloproteinases

**Таблица 2.** Влияние декстразида на основные компоненты ВКМ и систему локальной регуляции в легких мышей исследуемых групп, Ме ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

**Table 2.** Effects of dextrazide on main components of ICM and the local regulation system in the liver of mice in the study groups, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показатель	Контроль (1 группа, n=5)	БЦЖ+NaCl (2 группа, n=5)	БЦЖ+Декстразид (3 группа, n=5)	p
Гиалуронан, нг/мг белка	27,68 (24,24; 32,69)	357,14 (308,30; 569,48)	124,65 (102,46; 132,87)	1-2=0,001 1-3=0,0005 2-3=0,003
Перлекан, пг/мг белка	165,86 (164,06; 196,43)	2940,00 (2533,45; 3346,63)	630,42 (617,31; 769,23)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мг сухой ткани	1,27 (0,66; 1,48)	0,96 (0,76; 1,24)	1,06 (0,91; 1,29)	1-2≥0,05 1-3≥0,05 2-3≥0,05-
Белок, мкг/мг сухой ткани	2,50 (1,38; 3,46)	2,71 (2,05; 3,01)	2,40 (2,13; 2,45)	1-2≥0,05 1-3≥0,05 2-3≥0,05
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	1,35 (0,68; 1,47)	0,22 (0,16; 0,32)	0,29 (0,23; 0,37)	1-2=0,002 1-3=0,002
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	0,09 (0,01; 0,13)	0,15 (0,11; 0,17)	0,27 (0,21; 0,41)	1-3=0,005 2-3=0,016
Свободный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	7,32 (5,56; 10,26)	17,25 (11,59; 19,19)	15,32 (14,45; 17,57)	1-2=0,006 1-3=0,005
Пептидно-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	9,02 (6,21; 10,06)	40,92 (31,39; 55,59)	21,15 (18,23; 26,79)	1-2=0,0004 1-3=0,003 2-3=0,009
Белково-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	8,92 (8,04; 13,98)	57,27 (50,44; 63,57)	25,38 (21,14; 29,74)	1-2=0,0005 1-3=0,0003 2-3=0,0005
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,48 (0,40; 0,75)	2,32 (1,32; 3,40)	2,20 (1,86; 2,49)	1-2=0,006 1-3=0,0005
Активность α2-макроглобулина, ИЕ/мг белка	0,03 (0,03; 0,06)	0,37 (0,31; 0,52)	0,11 (0,08; 0,14)	1-2=0,0005 1-3=0,003 2-3=0,0005
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	13,76 (11,56; 18,74)	128,67 (110,23; 162,61)	107,23 (93,42; 126,74)	1-2=0,0005 1-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	1,14 (0,96; 1,41)	10,81 (10,55; 16,39)	3,94 (3,20; 4,71)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,001

острой фазы и его содержание увеличивалось при ТБ инфекции [14]. В группе 3 в структуре протеогликанов отмечено увеличение содержания белка в 1,5 раза, уроновых кислот – в 7 раз, галактозы – в 1,8 раза, свГОП – в 1,7 раза, но снижение содержания перлекана в 1,9 раза относительно группы 2. При этом в группе 3 содержание всех структурных единиц протеогликанов и фракций ГОП оставались повышенными по сравнению с группой 1. Такие изменения компонентов ВКМ сопровождалось снижением активности α2-МГ в 1,9 раза, содержания ТИМП-1 – в 2,8 раза и ТИМП-2 – в 2,1 раза, но увеличением активности гиалуронидаз – в 1,8 раза относительно группы 2.

Таким образом, введение декстразида инфицированным мышам привело к увеличению в печени свГОП, что свидетельствует об усилении деградации коллагенов и появлении протеогликанов, имеющих большее содержание белка, уроновых кислот и галактозы. Снижение содержания перлекана и структурные изменения в протеогликанах печени мышей группы 3 связаны с сохраняющейся высо-

кой активностью ММП и дальнейшим увеличением активности гиалуронидаз при снижении содержания специфических ингибиторов ММП (ТИМП-1, ТИМП-2), а также активности α2-МГ.

В легких мышей группы 2 повышено содержание гиалуронана в 13 раз, перлекана – в 18 раз, всех фракций ГОП (свГОП в – 2,4 раза, пепГОП в 4,5 – раза, белГОП – в 5,9 раза), отмечено снижение уроновых кислот в 6,1 раза относительно данных группы 1 (табл. 2). У мышей этой группы были активированы ферменты, усиливающие деградацию ВКМ (гиалуронидазы в – 4,8 раза, ММП – в 9,4 раза) и увеличено содержание и активность ферментов, тормозящих этот процесс (ТИМП-1 в – 9,5 раза, ТИМП-2 в – 12,7 раза и α2-МГ в – 12,3 раза).

В легких мышей группы 3 снижено содержание гиалуронана в 2,9 раза, перлекана – в 4,7 раза, фракции пепГОП – в 1,9 раза и белГОП – в 2,3 раза, но повышено содержание галактозы в 1,8 раза по сравнению с данными группы 2. Содержание свГОП оставалось повышенным и не отличалось от данных

группы 2. Эти изменения связаны с сохраняющейся высокой активностью ММП и гиалуронидаз, также, как в группе 2. При этом участие других ферментов уменьшалось: ТИМП-1 в 2,7 раза, ТИМП-2 – в 3,5 раза и активности  $\alpha$ 2-МГ – в 3,4 раза по сравнению с группой 2. Есть данные, что аналогичное соотношение между фракциями ГОП (увеличение свГОП и снижение белГОП), отмеченное в плазме крови через 2 мес. терапии пациентов с мультирезистентным ТБ легких, рассматривают как критерий эффективности лечения [8].

Таким образом, при введении декстразида мышам, инфицированным БСЖ, отмечено уменьшение фиброза в легких, о чем свидетельствуют снижение содержания фракций ГОП, отражающих подавление синтеза коллагенов, а также высокое содержание свГОП, связанное с деградацией коллагенов. Снижение гиалуронана и перлекана подтверждают

уменьшение фибротической ткани в легких. Выявленные изменения в обмене протеогликанов и коллагенов у мышей после введения декстразида можно объяснить повышенной активностью ММП и гиалуронидаз, деградирующих избыточные депозиты компонентов ВКМ.

В селезенке мышей группы 2 увеличено содержание гиалуронана в 40,1 раза, свГОП – в 12 раз, пепГОП – в 1,7 раза и белГОП – в 10,5 раза, но снижено содержание уроновых кислот в 13 раз относительно группы 1 (табл. 3). У мышей группы 2 статистически значимо активированы ферменты (гиалуронидазы в 38,7 раза, ММП в 34,6 раза), увеличено содержание ингибиторов протеаз (ТИМП-1 в – 22 раза, ТИМП-2 в – 22,2 раза, активность  $\alpha$ 2-МГ – в 17 раз).

В группе 3 снижено содержание гиалуронана в 1,5 раза, перлекана в – 1,2 раза, свГОП – в 1,7 раза,

**Таблица 3. Влияние декстразида на основные компоненты ВКМ и систему локальной регуляции в селезенке мышей исследуемых групп, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )**

**Table 3. Effects of dextrazide on main components of ICM and the local regulation system in the spleen of mice in the study groups, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )**

Показатель	Контроль (1 группа, n=5)	БЦЖ+NaCl (2 группа, n=5)	БЦЖ+Декстразид (3 группа, n=5)	p
Гиалуронан, нг/мг белка	4,45 (3,87; 5,34)	178,62 (167,82; 235,96)	121,64 (94,79; 128,52)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,002
Перлекан, пг/мг белка	26,82 (20,22; 46,00)	230,98 (224,39; 359,34)	198,42 (178,73; 199,01)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,009
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мг сухой ткани	0,84 (0,77; 0,86)	0,69 (0,38; 0,75)	0,60 (0,50; 0,66)	1-3=0,001 1-2 $\geq$ 0,05 2-3 $\geq$ 0,05
Белок, мкг/мг сухой ткани	2,11 (2,02; 2,13)	2,00 (1,21; 2,33)	1,72 (1,26; 2,32)	1-2 $\geq$ 0,05 1-3 $\geq$ 0,05 2-3 $\geq$ 0,05
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	0,13 (0,05; 2,36)	0,01 (0,01; 0,04)	0,31 (0,13; 0,38)	1-2=0,016 2-3=0,003
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	0,01 (0,01; 0,02)	0,03 (0,01; 0,04)	0,14 (0,06; 0,45)	1-3=0,009 2-3=0,009
Свободный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	4,35 (3,35; 4,44)	52,65 (47,55; 68,26)	31,28 (24,11; 32,90)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0008
Пептидно-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	21,20 (17,53; 27,92)	36,69 (25,82; 37,49)	32,94 (24,99; 43,08)	1-2=0,026 1-3 $\geq$ 0,05 2-3 $\geq$ 0,05
Белково-связанный гидроксипролин, мкг/мг сухой ткани	7,26 (4,11; 9,22)	76,29 (63,59; 87,02)	34,27 (29,43; 47,06)	1-2=0,0005 1-3=0,0001 2-3=0,0005
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,03 (0,03; 0,04)	1,16 (0,54; 1,31)	2,06 (1,76; 2,62)	1-2=0,0008 1-3=0,0005 2-3=0,003
Активность $\alpha$ 2-макроглобулина, ИЕ/мг белка	0,007 (0,005; 0,010)	0,12 (0,11; 0,26)	0,23 (0,19; 0,30)	1-2=0,002 1-3=0,0005
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	0,54 (0,37; 0,61)	18,67 (17,60; 28,90)	41,84 (38,43; 43,08)	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	0,12 (0,10; 0,16)	2,64 (1,77; 5,02)	2,88 (2,32; 3,67)	1-2=0,004 1-3=0,0005 2-3 $\geq$ 0,05
ТИМП-2, нг/мг белка	0,04 (0,04; 0,06)	0,89 (0,63; 1,61)	1,08 (0,79; 1,74)	1-2=0,002 1-3=0,002 2-3 $\geq$ 0,05

белГОП – в 2,2 раза в селезенке, но повышено содержание галактозы в 4,7 раза относительно группы 2 (табл. 3). Особенностью реагирования ферментов в группе 3 оказалось увеличение активности гиалуронидаз в 1,8 раза, ММП – в 2,2 раза по сравнению с данными группы 2. При этом ингибиторы протеаз в селезенке оставались повышенными в отличие от печени и легких и не отличались от данных группы 2.

Надо отметить, что в селезенке мышей группы 2 наблюдалось наибольшее содержание гиалуронана, перлекана, свГОП и белГОП, ТИМП-1 и ТИМП-2, а также активность гиалуронидаз и ММП по сравнению с данными их в печени и легких (табл. 1, 2). Это обстоятельство свидетельствует о высокой чувствительности и реактивности ВКМ селезенки на инфицирование вакциной БЦЖ. После введения декстразида в селезенке в большей степени увеличивалось содержание уроновых кислот, галактозы, активность гиалуронидаз и ММП и сохранялось высоким содержание ингибиторов протеаз по сравнению с данными в печени и легких. В селезенке после введения декстразида снижалось содержание свГОП, тогда как в других органах увеличивался (печень) или оставался на уровне группы 2 (легкие).

Таким образом, при введении декстразида инфицированным мышам в селезенке наблюдались признаки снижения фиброза: уменьшение содержания белГОП, гиалуронана и перлекана. При этом отмеченное снижение деградации коллагенов при высокой активности ММП и гиалуронидаз, по всей видимости, связано с влиянием специфических ингибиторов ММП и  $\alpha 2$ -МГ, содержание и активность которых в селезенке были повышены.

Результаты настоящего исследования показали, что декстразид оказывает влияние на обмен ВКМ в органах мышей, инфицированных *M. tuberculosis*, у которых были выявлены признаки фиброза. Они проявлялись в увеличении содержания гиалуронана (особенно в легких и селезенке), перлекана (в большей степени в легких), белГОП (в большей степени в селезенке), пепГОП (в большей степени в печени и легких). Содержание ТИМП и активность деградирующих ферментов были повышены, особенно в селезенке.

Введение декстразида в течение 3 мес. инфицированным ВСЖ мышам повлияло на обмен компонентов ВКМ, контролируемого ММП и ТИМП, и снижению фиброза в органах, которое достигалось различными механизмами. В печени мышей уменьшение фибротической ткани вызвано усилением деградации коллагенов, снижением содержания перлекана, появлением протеогликанов, имеющих большее содержание белка, уроновых кислот и галактозы. Эти изменения связаны с сохраняющейся высокой активностью ММП и дальнейшим увеличением активности гиалуронидаз на фоне снижения содержания специфических ингибиторов ММП (ТИМП-1 и ТИМП-2) и активности неспецифического ингибитора протеаз

( $\alpha 2$ -МГ) относительно данных инфицированных мышей. В другом исследовании, где декстразид вводили в течение 6 мес. инфицированным мышам, уже через 3 мес. продемонстрирована высокая антимикобактериальная активность, которая проявлялась в уменьшении численности и диаметра гранулем, объемной плотности гранулем, количества микобактерий в гранулемах и свободных макрофагах, объемной плотности инфилтратов, объемной плотности локусов деструкции, объемной плотности микобактерий в гранулемах по сравнению с данными инфицированных мышей [6]. Иммуногистохимически выявлено снижение коллагена I и III типа относительно данных инфицированных мышей [9]. Наряду с этим уменьшалась объемная плотность коллагеновых и ретикулиновых волокон. Можно отметить, что антифибротический эффект декстразида проявлялся после 3 мес. введения (как показало наше исследование) и сохранялся после 6 мес. его применения [9].

В легких мышей после введения декстразида уменьшение фибротической ткани связано с усилением деградации коллагенов и подавлением их синтеза, снижением содержания гиалуронана и перлекана. Как и в печени, эти процессы можно рассматривать как результат высокой активности ММП и гиалуронидаз, большим снижением содержания ингибиторов протеаз (в легких ТИМП-2 и  $\alpha 2$ -МГ снижены в 2 раза больше, чем в печени). В эксперименте, в котором декстразид вводили в течение 2 мес., через 4 мес. после инфицирования наблюдали снижение экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  [4]. Поскольку этот фактор роста является мощным индуктором фиброгенеза [13], то снижение его экспрессии может отразиться на степени фиброза.

При введении декстразида инфицированным мышам в селезенке также наблюдались признаки уменьшения фиброза за счет снижения синтеза коллагенов, содержания гиалуронана и перлекана. В отличие от печени и легких, в селезенке снижена также и их деградация. Другое отличие селезенки – растущая активность деградирующих ферментов и сохраняющееся на высоком уровне содержание ингибиторов протеаз по сравнению с данными в печени и легких. Отмеченные различия в содержании гиалуронана, уроновых кислот, фракций ГОП и ферментов (ММП, гиалуронидаз, ТИМП,  $\alpha 2$ -МГ) в селезенке у инфицированных мышей и после введения им декстразида по сравнению с данными в печени и легких можно объяснить структурно-функциональными особенностями органа. Селезенка – самый крупный лимфоидный орган иммунной системы, выполняющий защитную функцию, связанную с фагоцитозом чужеродных тел, лимфо- и моноцитопозом, разрушением старых и поврежденных клеток крови. Наличие огромного числа воспалительных клеток в селезенке объясняет максимально высокую активность системы ММП/ТИМП (как

отмечалось выше ММП – в 34,6 раза, гиалуронидаз – в 38,7 раза) на введение вакцины БЦЖ. Введение декстразида не повлияло существенно на активность ферментов, тем не менее, вызвало снижение белГОП, свГОП, перлекана и гиалуронана, но увеличение галактозы и уроновых кислот в протеогликанах селезенки (табл. 3).

Во всех органах при введении декстразида снижалось содержание гепарансульфатного протеогликана – перлекана, который, как известно, постоянно присутствует в базальных мембранах [12]. Перлекан тесно связан с ламинином 1, нидогеном, коллагенами IV и XI типов, факторами роста [16], участвует в регуляции фиброгенеза [15]. Ранее были показаны корреляции перлекана не только с основными компонентами ВКМ, но и ферментами, регулируемыми метаболизмом ВКМ [3]. Значимое уменьшение его содержания после введения декстразида в изученных органах свидетельствует о снижении фиброза.

### Заключение

Результаты настоящего исследования и данных литературы [6, 9] показали, что декстразид при хроническом БЦЖ-индуцированном воспалении проявляет антимикобактериальную и антифибро-

тическую активность. Механизмы антифибротического действия декстразида различались в органах мышей. В печени снижение фиброза достигалось преимущественно за счет деградации коллагенов, в легких – деградации коллагенов и подавления их синтеза, в селезенке – подавления синтеза. Изучение содержания фракций ГОП позволило судить о степени фиброза в органах и механизме его снижения при введении декстразида. Кроме того, во всех органах, особенно в легких, снижалось содержание гиалуронана и перлекана, что подтверждает уменьшение фиброза.

Изменения обмена коллагенов и протеогликанов связаны с системой локальной регуляции ВКМ. При введении декстразида в печени и особенно в селезенке отмечено усиление активности деградирующих ферментов (гиалуронидаз и ММП), тогда как в легких их активность оставалась повышенной на уровне инфицированных мышей. При этом в печени и легких было снижено содержание и активность ингибиторов протеаз (ТИМП-1, ТИМП-2 и  $\alpha$ 2-МГ), в селезенке, наоборот, было повышено и соответствовало уровню инфицированных мышей. Определение отдельных фракций ГОП целесообразно при оценке эффективности и адекватности проводимой терапии фиброзно-воспалительных процессов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность к. м. н. А.В. Троицкому и его сотрудникам за предоставленные образцы декстразида.

**Gratitude.** The authors would like to express their gratitude to A.V. Troitskiy, Ph.D., and his colleagues for providing samples of dextrazide.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 122032300155-4 с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и ЦКП «Спектрометрические измерения» ФИЦ ФТМ.

**Funding.** The work was performed as part of State Assignment No. 122032300155-4 using equipment from TSKP Sovremennyye Opticheskiye Sistemy i TSKP Spektrometricheskiye Izmereniya FITS FTM.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков А.С., Шкурупий В.А., Лядов Е.А., Певченко Б.В., Фролов А.В., Глазев Д.Ю. Оценка результатов доклинического исследования новой противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 57-62.
2. Ким Л.Б., Путятина А.Н., Русских Г.С. Реакция внеклеточного матрикса селезенки мышей при введении липосомальной формы декстразида в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 44-49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-44-49>
3. Ким Л.Б., Путятина А.Н., Русских Г.С. Роль перлекана в ремоделировании внеклеточного матрикса печени, легких и селезенки мышей после введения вакцины БЦЖ и липосомальной формы декстразида // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 207, № 11. – С. 204-210. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-204-210>
4. Кожин П.М., Чечушков А.В., Зайцева Н.С., Храпова М.В., Черданцева Л.А., Меньшикова Е.Б., Троицкий А.В., Шкурупий В.А. Экспрессия генов белков, сопряженных с фибропластическими процессами, в легких мышей при развитии туберкулезного воспаления // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 22-29. <https://doi.org/10.15372/SMMJ20190403>

### REFERENCES

1. Zharkov A.S., Shkurupiy V.A., Lyadov E.A., Pevchenko B.V., Frolov A.V., Glazev D.Yu. Evaluation of the results of preclinical studies of a new anti-tuberculosis composition based on oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide. *Meditsinsky Alyans*, 2016, no. 3, pp. 57-62. (In Russ.)
2. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S. A reaction of the mouse spleen extracellular matrix to administration of liposome-encapsulated dextrazide in stabilization period of BCG-induced inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 10, pp. 44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-44-49>
3. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S. The role of perlecan in remodeling the extracellular matrix of the liver, lungs and spleen of mice after administration of BCG vaccine and the liposome-encapsulated dextrazide. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2022, vol. 207, no. 11, pp. 204-210. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-204-210>
4. Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Zaytseva N.S., Khrapova M.V., Cherdantseva L.A., Menshikova E.B., Troitskiy A.V., Shkurupiy V.A. Expression of protein genes participating in fibroplastic processes in mice lung during the development of tuberculous inflammation. *Sibirsky Nauchnyy Meditsinsky Zhurnal*, 2019, vol. 39, no. 4, pp. 22-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SMMJ20190403>

5. Пуяткина А.Н., Ким Л.Б., Русских Г.С. Оценка метаболизма коллагенов при экспериментальном БЦЖ-индуцированном туберкулезном воспалении // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 62-67. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-62-67>
6. Синявская А.М. Структурные изменения печени и легких мышей с БЦЖ-гранулематозом после введения различных композиций изониазида: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2023. – 21 с.
7. Усов К.И., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид (экспериментальное исследование) // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 76-82.
8. Шевченко О.С., Овчаренко И.А., Швец О.Н. Динамика показателей деструкции легочной ткани и гормонального фона как маркер прогнозирования эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 110-115. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-110-115>
9. Шкурупий В.А., Синявская А.М., Троицкий А.В. Процессы деструкции и фибротические осложнения в печени мышей с БЦЖ-гранулематозом, леченных противотуберкулезными средствами // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2020. – Т. 170, № 10. – С. 476-481. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-10-476-481>
10. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Пашинцева Л.П., Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Определение активности  $\alpha$ 1-антитрипсина и  $\alpha$ 2-макроблибулина в плазме крови человека унифицированным энзиматическим методом // Методы клинической биохимии: учебное пособие / под ред. В.Н. Ореховича. Москва: ЦОЛИУВ, 1982. – С. 22-26.
11. Chung C.U., Park D.I., Lee C.S., Jung S.S. Isoniazid and pulmonary fibrosis // Chin. Med. J. (Engl.). – 2015. – Vol. 128, № 5. – P. 702-703. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.151695>
12. Farach-Carson M.C., Warren C.R., Harrington D.A., Carson D.D. Border patrol: insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue // Matrix Biol. – 2014. – № 34. – P. 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.08.004>
13. Frangogiannis N.G. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis // J. Exp. Med. – 2020. – Vol. 217, № 3. – P. e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
14. Kathamuthu G.R., Moideen K., Kumar N.P., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Altered systemic levels of acute phase proteins in tuberculous lymphadenitis and modulation after treatment // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233426>
15. Lord M.S., Tang F., Rnjak-Kovacina J., Smith J.G.W., Melrose J., Whitelock J.M. The multifaceted roles of perlecan in fibrosis // Matrix Biol. – 2018. – № 68-69. – P. 150-166. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.013>
16. Melrose J. Perlecan, a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2020. – № 128. – P. 105849. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105849>
17. Nishizawa Y., Yasui M., Yamamori C., Tagami A., Fujimura M., Nakao S. A case of successful desensitization therapy for isoniazid-induced pneumonitis // Nihon. Kokyuki. Gakkai. Zasshi. – 2004. – Vol. 42, № 7. – P. 649-654.
18. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Fibrogenesis in granulomas and lung interstitium in tuberculous inflammation in mice // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 156, № 6. – P. 731-775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2435-y>
19. Shkurupij A.V., Troickij A.V., Potapova O.V., Luzgina N.G. Eurasian patent EA 011717 B1 from 28.04.2009. «A method for production of conjugate of dialdehydedextran with Isoniazid». 2009.
20. Vilchêze C., Jacobs W.R.Jr. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Mol. Biol. – 2019. – Vol. 431, № 18. – P. 3450-3461. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
21. Wang P., Pradhan K., Zhong X.B., Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity // Acta Pharm. Sin. B. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
22. Zhuang X., Li L., Liu T., Zhang R., Yang P., Wang X., Dai L. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review // Front. Pharmacol. – 2022. – № 13. – P. 1037814. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>
5. Putyatina A.N., Kim L.B., Russkikh G.S. Assessing the collagen metabolism in experimental BCG-induced tuberculous inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Series*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-62-67>
6. Sinyavskaya A.M. *Strukturnyye izmeneniya pecheni i legkikh myshey s BTSZH-granulematozom posle vvedeniya razlichnykh kompozitsiy izoniazida: Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Structural changes in the liver and lungs of mice with the BCG granulomatosis after administration of various compositions of isoniazid. Cand. Diss.] Novosibirsk, 2023, 21 p.
7. Usov K.I., Yushkov G.G., Mashanov A.V. Acute toxicity of anti-tuberculosis drugs, containing and not containing pyridoxine hydrochloride. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 76-82. (In Russ.)
8. Shevchenko O.S., Ovcharenko I.A., Shvets O.N. Dynamics of the indicators of lung destruction and hormonal background as a predictive marker of the effectiveness of multidrug resistant tuberculosis treatment. *Vestnik Avitsenny (Avicenna Bulletin)*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 110-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-110-115>
9. Shkurupiy V.A., Sinyavskaya A.M., Troitskiy A.V. Destructive processes and fibrotic complications in liver of mice with BSG-induced granulomatosis treated by anti-tuberculous drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2020, vol. 170, no. 10, pp. 476-481. (In Russ.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-10-476-481>
10. Yarovaya G.A., Dotsenko V.L., Pashintseva L.P., Nartikova V.F., Paskhina T.S. *Opredeleyeniye aktivnosti  $\alpha$ 1-antitripsina i  $\alpha$ 2-makroglobulina v plazme krovi cheloveka unifikirovannym enzimaticheskim metodom. Metody klinicheskoy biokhimii: uchebnoye posobiye.* [Testing the activity of  $\alpha$ 1-antitrypsin and  $\alpha$ 2-macroglobulin in human blood plasma by a unified enzymatic method. Clinical Biochemistry Methods. Textbook]. V.N. Orekhovich, eds., Moscow, TSOLIUV Publ., 1982, pp. 22-26.
11. Chung C.U., Park D.I., Lee C.S., Jung S.S. Isoniazid and pulmonary fibrosis. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2015, vol. 128, no. 5, pp. 702-703. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.151695>
12. Farach-Carson M.C., Warren C.R., Harrington D.A., Carson D.D. Border patrol: insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue. *Matrix Biol.*, 2014, no. 34, pp. 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.08.004>
13. Frangogiannis N.G. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. *J. Exp. Med.*, 2020, vol. 217, no. 3, pp. e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
14. Kathamuthu G.R., Moideen K., Kumar N.P., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Altered systemic levels of acute phase proteins in tuberculous lymphadenitis and modulation after treatment. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 5, pp. e0233426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233426>
15. Lord M.S., Tang F., Rnjak-Kovacina J., Smith J.G.W., Melrose J., Whitelock J.M. The multifaceted roles of perlecan in fibrosis. *Matrix Biol.*, 2018, no. 68-69, pp. 150-166. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.013>
16. Melrose J. Perlecan, a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2020, no. 128, pp. 105849. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105849>
17. Nishizawa Y., Yasui M., Yamamori C., Tagami A., Fujimura M., Nakao S. A case of successful desensitization therapy for isoniazid-induced pneumonitis. *Nihon. Kokyuki. Gakkai. Zasshi*, 2004, vol. 42, no. 7, pp. 649-654.
18. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Fibrogenesis in granulomas and lung interstitium in tuberculous inflammation in mice. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2014, vol. 156, no. 6, pp. 731-775. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2435-y>
19. Shkurupij A.V., Troickij A.V., Potapova O.V., Luzgina N.G. Eurasian patent EA 011717 B1 from 28.04.2009. A method for production of conjugate of dialdehydedextran with Isoniazid. 2009.
20. Vilchêze C., Jacobs W.R.Jr. The isoniazid paradigm of killing, resistance, and persistence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Biol.*, 2019, vol. 431, no. 18, pp. 3450-3461. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
21. Wang P., Pradhan K., Zhong X.B., Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm. Sin. B.*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
22. Zhuang X., Li L., Liu T., Zhang R., Yang P., Wang X., Dai L. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review. *Front. Pharmacol.*, 2022, no. 13, pp. 1037814. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр  
фундаментальной и трансляционной медицины»  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2  
Тел. + 7(383)274-94-97

**Ким Лена Борисовна**

Д. м. н., главный научный сотрудник,  
руководитель группы биохимии соединительной ткани  
отдела общей патологии  
E-mail: [lbkim@freftm.ru](mailto:lbkim@freftm.ru)

**Пулятина Анна Николаевна**

К. м. н., научный сотрудник группы биохимии  
соединительной ткани отдела общей патологии  
E-mail: [anputyatina@freftm.ru](mailto:anputyatina@freftm.ru)

**Русских Галина Сергеевна**

К. б. н., старший научный сотрудник лаборатории  
медицинской биотехнологии  
E-mail: [russkikh\\_g@mail.ru](mailto:russkikh_g@mail.ru)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Federal Research Center of Fundamental  
and Translational Medicine  
2 Timakova St., Novosibirsk, 630060  
Phone: + 7(383)274-94-97*

**Lena B. Kim**

*Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher,  
Head of Connective Tissue Biochemistry Group,  
General Pathology Department  
Email: [lbkim@freftm.ru](mailto:lbkim@freftm.ru)*

**Anna N. Putyatina**

*Candidate of Medical Sciences, Researcher of Connective  
Tissue Biochemistry Group, General Pathology Department  
Email: [anputyatina@freftm.ru](mailto:anputyatina@freftm.ru)*

**Galina S. Russkikh**

*Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Medical Biotechnological Laboratory  
Email: [russkikh\\_g@mail.ru](mailto:russkikh_g@mail.ru)*

Поступила 11.06.2024

Submitted as of 11.06.2024