



Гепатотоксичность некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и возможности ее профилактики

Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА¹, С.Г. ЯЗЕРЯН¹, Г.Н. МОЖОКИНА^{1,2}, В.А. ПОЛОЗКОВА¹, М.И. ТРЕЩАЛИН¹,
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: сравнительная оценка гепатотоксичности комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе рекомендуемых для коротких курсов химиотерапии, анализ протекторных свойств семакса и аскорбигена.

Материалы и методы. Исследование состояло из 2-х экспериментов, которые различались по комбинации ПТП и препарату сопровождения. В 1-м эксперименте крысы опытных групп получали Mxf Lzd Pto Cs Z и Mxf Lzd Pto Cs Z + семакс; во 2-м эксперименте – Mxf Lzd Pto Bdq Cfz и Mxf Lzd Pto Bdq Cfz + аскорбиген. Крысы контрольных групп получали перорально 1%-ный крахмальный гель. Длительность введения составила 14 дней во всех группах. Гепатотоксичность оценивали по биохимическим показателям и патоморфологическим критериям.

Результаты. У крыс, получавших Mxf Lzd Pto Cs Z, определяли статистически значимое повышение активности трансаминаз и содержания общего билирубина, выраженные изменения ткани печени по сравнению с контрольной группой. У крыс, получавших Mxf Lzd Pto Bdq Cfz, на фоне повышения активности трансаминаз патоморфологические изменения печени были менее выражены. Применение семакса и аскорбигена способствовало нормализации ферментативной активности и снижению повреждения ткани печени. Показано, что токсикомодифицирующие свойства аскорбигена более выражены, однако гепатопротекторный потенциал семакса проявился при более глубоких структурных нарушениях печени.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, препараты, нежелательные явления, профилактика, модификаторы токсичности.

Для цитирования: Переверзева Э.Р., Язерян С.Г., Можоккина Г.Н., Полозкова В.А., Трещалин М.И., Самойлова А.Г. Гепатотоксичность некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и возможности ее профилактики // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 48–56. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-48-56>

Hepatotoxicity of Certain Drug Combinations for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis and Possibilities of its Prevention

E.R. PEREVERZEVA¹, S.G. YAZERYAN¹, G.N. MOZHOKINA^{1,2}, V.A. POLOZKOVA¹, M.I. TRESCHALIN¹,
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: comparative assessment of hepatotoxicity of combinations of anti-tuberculosis drugs (ATBDs) including those recommended for short-course chemotherapy and analysis of protective properties of Semax and ascorbigen.

Subjects and Methods. The study consisted of 2 experiments with different combinations of anti-tuberculosis drugs and the accompanying drug. In Experiment 1, rats in the experimental groups received Mxf Lzd Pto Cs Z and Mxf Lzd Pto Cs Z + Semax; in Experiment 2, they received Mxf Lzd Pto Bdq Cfz and Mxf Lzd Pto Bdq Cfz + ascorbigen. Rats in control groups were administered 1% starch gel orally. The duration of administration made 14 days in all groups. Hepatotoxicity was assessed by biochemical parameters and pathomorphological criteria.

Results. In rats, receiving Mxf Lzd Pto Cs Z, a statistically significant increase in transaminase and total bilirubin levels as well as profound changes in liver tissue were detected versus Control Group. In rats receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz, despite the elevated transaminase activity, pathomorphological changes in the liver were less severe. The use of Semax and ascorbigen contributed to the improvement of enzymatic activity and lower liver tissue damage. It has been shown that the toxicity modifying properties

of ascorbigen are more pronounced, however, the hepatoprotective potential of Semax was manifested when the structural liver disorders were more severe.

Key words: anti-tuberculosis chemotherapy, drugs, adverse events, prevention, toxicity modifiers.

For citation: Pereverzeva E.R., Yazeryan S.G., Mozhokina G.N., Polozkova V.A., Treschalin M.I., Samoylova A.G. Hepatotoxicity of certain drug combinations for treatment of drug-resistant tuberculosis and possibilities of its prevention. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 6, pp. 48–56. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-6-48-56>

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

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

Введение

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в повышении эффективности и сокращении продолжительности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [6]. Эти позитивные изменения во многом обусловлены внедрением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) (бедаквилин, деламамид, претоманид), перепрофилированием линезолида и клофазимина и инновационных комбинаций, которые продемонстрировали повышенную эффективность [10]. Однако, по мнению ряда авторов, возросшая эффективность и более короткая продолжительность лечения не гарантируют более безопасный профиль схем [11].

Из нежелательных явлений (НЯ), связанных с химиотерапией МЛУ-ТБ, наиболее распространенными остаются гепатотоксические и диспептические нарушения, которые чаще встречаются у пациентов, находящихся на новых полностью пероральных коротких режимах химиотерапии по сравнению с ранее используемыми [17].

Для экспериментального исследования нами были выбраны две схемы из 5 ПТП каждая. Обе включали моксифлоксацин (Mxf), линезолид (Lzd) и протионамид (Pto), но в первом эксперименте их дополняли циклосерин (Cs) и пиразинамид (Z), а во втором – бедаквилин (Bdq) и клофазимин (Cfz), рекомендованные для включения в схемы коротких режимов. Для всех ПТП, за исключением Lzd и Cs, характерны гепатотоксичность разной степени выраженности и гастроинтестинальная токсичность, особенно для Cfz (боль в животе, тошнота, диарея, рвота, реже непроходимость кишечника, кровотечения) [3].

Профилактика риска гепатотоксических реакций при использовании новых современных комбинаций актуализирует необходимость обоснования применения и выбора гепатопротекторов. Большинство зарубежных исследователей не разделяет мнения о целесообразности применения гепатопротекторов профилактически вследствие малой эффективности [20]. Однако эти исследования

проведены при лечении пациентов ПТП первого ряда, а гепатопротекторы были на основе растительного сырья (силимарин, глицирризиновая кислота) [9]. В настоящее время список лекарств из разных фармакологических групп, обладающих гепатопротекторным действием, достаточно широк. Наибольший интерес представляют препараты, обладающие положительным плеiotропным, в том числе и гепатопротекторным действием. Так, Huang CK, et. al. [12] показали, что статины снижают риск развития лекарственного гепатита у пациентов, получающих ПТП первого ряда. При этом сами статины могут вызывать идиосинкразическое поражение печени у 1,9-5,5% пациентов [8]. В качестве гепатопротекторов нас заинтересовали препараты семакс и аскорбиген, обладающие широким спектром активности и собственной низкой потенциальной токсичностью.

Лекарственный препарат семакс – синтетический пептид, созданный на основе фрагмента АКГГ4-7 (Met-Glu-His-Phe), относится к группе ноотропов, обладает всеми свойствами регуляторных пептидов: поддерживает гемостаз, регулирует процессы воспаления и регенерации. Семакс способен изменять активность или плотность рецепторов серотонина, глутамата и γ -аминомасляной кислоты в разных структурах мозга, с чем связано его нейропротекторное действие [16]. Гепатопротекторные свойства семакса были продемонстрированы на модели поражения печени, вызванного изониазидом и рифампицином в сочетании с этанолом [7].

Для комбинации Mxf Lzd Pto Bdq в качестве модификатора токсичности мы выбрали аскорбиген. Аскорбиген – синтетический аналог пищевых индолов, получаемых из растений семейства крестоцветных. Он обладает выраженным антиоксидеским действием за счет активации ферментов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков в печени и слизистой оболочке кишечника [14]. По антиоксидантной активности превосходит аскорбиновую кислоту [18]. Применение препаратов пищевых индолов у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами ускоряло нормализацию АЛТ, АСТ, билирубина при исходно сниженной активности

монооксигеназной системы печени [2]. Свойства аскорбигена ослаблять токсические эффекты цитостатиков были продемонстрированы на мышах, получавших противоопухолевый препарат циклофосфамид (ЦФ). Пероральное применение аскорбигена в виде 14-дневного курса в разовой дозе 100 мг/кг приводило к ускорению процессов репарации повреждений слизистой оболочки тонкой кишки, вызываемых введением ЦФ. У животных, получавших ЦФ в сочетании с аскорбигеном, диарея была кратковременной, снижения массы тела животных не наблюдалось. Введение аскорбигена неполовозрелым мышам с неспецифическим энтеритом в течение 3 дней полностью прекращало диарею, продолжение введения до 10 дней способствовало улучшению количественных показателей микрофлоры кишечника [5]. В эксперименте на крысах было показано снижение гастроинтестинальной токсичности рифабутина при его сочетанном применении с аскорбигеном [4].

Цель исследования

Сравнительная оценка гепатотоксичности комбинаций ПТП, в том числе рекомендуемых для коротких курсов химиотерапии, и анализ протекторных свойств семакса и аскорбигена.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными [Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей, Правила Надлежащей Лабораторной Практики <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/>]. Работа проведена на 60 беспородных крысах-самках массой тела 200-220 г, полученных 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 стандартном пищевом рационе брикетированных

экструдированных кормов и со свободным доступом к питьевой воде.

Исследование состояло из 2 экспериментов, которые различались по комбинации ПТП и модификатору токсичности (табл. 1). В каждом опыте крыс делили на 3 группы (контрольная и 2 опытные) по 10 животных в каждой. Крысы контрольных групп (К1 и К2) получали перорально 1%-ный крахмальный гель в течение 14 дней. Во всех опытных группах взвеси из пяти препаратов готовили перед введением таким образом, чтобы в конечной смеси содержалась доза каждого, необходимая для введения крысе. Взвесь препаратов в 1%-ном крахмальном геле вводили перорально ежедневно в течение 14 суток. Дозы ПТП соответствовали терапевтическим дозам для человека в пересчете для крыс с использованием коэффициента поверхности тела. Крысам вторых опытных групп за 30 минут до получения смеси ПТП вводили модификатор токсичности: в первом эксперименте – капли семакс (АО «ИНПЦ «Пептоген», Россия) в дозе 50 мкг/кг для человека, во втором эксперименте – препарат аскорбиген (экспериментальный препарат из лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА»).

На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных. На 2-е сутки после последнего введения препаратов у крыс брали кровь для биохимического исследования и выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Функциональную активность печени оценивали по величине следующих показателей: АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок, определенных с помощью автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology, США). При вскрытии животных макроскопически оценивали состояние печени, желудка и кишечника, определяли массовый коэффициент печени (отношение массы органа к массе тела). Участки печени, желудка, всех отделов кишечника для патоморфологического исследования фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Гистологические препараты готовили по стандартной методике, короткие серии срезов окрашивали

Таблица 1. Дизайн экспериментов (№ 1 и № 2)

Table 1. Design of experiments (No. 1 and 2)

№	Опытная группа, количество крыс, (n)	Схема ПТП, разовые дозы (мг/кг)	Модификатор, разовая доза (мг/кг), путь введения	Контрольная группа, (n)
1	1.1 (n =10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Cs(90) Z(250)	–	К1, (n =10) крахмальный гель 1%
	1.2 (n =10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Cs(90) Z(250)	семакс раствор 0,1%, 0,2 мг/кг интраназально	
2	2.1 (n =10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Bdq(36) Cfz(27)	–	К2, (n =10) крахмальный гель 1%
	2.2 (n =10)	Mxf(36) Lzd(54) Pto(90) Bdq(36) Cfz(27)	аскорбиген раствор 4%, 100 мг/кг перорально	

Таблица 2. Градация интенсивности патологических изменений в печени крыс

Table 2. Gradation of pathological changes intensity in the liver of rats

Патологические изменения	Градация 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

гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении $\times 10$. Дополнительно патоморфологическую картину печени оценивали по полуколичественной шкале: каждый патологический признак ранжировали по степени его выраженности (табл. 2).

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

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

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови крыс

Table 3. Blood serum biochemistry in rats

Группа	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой (мкмоль/л)
Эксперимент 1				
Контроль, К1	44,9 \pm 2,6	138,1 \pm 14,2	1,74 \pm 0,14	1,2 \pm 0,10
Опытная 1.1	*61,6 \pm 4,4	*198,2 \pm 11,6	*2,11 \pm 0,15	1,22 \pm 0,06
Опытная 1.2 (ПТП+семакс)	50,4 \pm 9,0	167,6 \pm 9,9	1,75 \pm 0,20	1,13 \pm 0,04
Эксперимент 2				
Контроль, К2	46,1 \pm 9,8	142,0 \pm 21,0	1,83 \pm 0,85	1,20 \pm 0,41
Опытная 2.1	*74,2 \pm 17,2	*237,6 \pm 59,8	1,95 \pm 0,83	1,28 \pm 0,21
Опытная 2.2 (ПТП+аскорбиген)	59,10 \pm 14,0	188,2 \pm 32,3	1,58 \pm 0,80	1,23 \pm 0,76

*различия с контрольной группой значимы, $p \leq 0,05$

*Differences from Control Group are significant, $p \leq 0.05$

Результаты и обсуждение

1. Результаты биохимического исследования крови крыс

При биохимических исследованиях функционального состояния печени в экспериментах 1 и 2 у крыс опытных групп 1.1 и 2.1 по сравнению с соответствующими контрольными группами было выявлено статистически значимое повышение уровня активности трансаминаз, а в группе 1.1 еще и уровня общего билирубина. По другим показателям (прямой билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок) различия с контрольными группами были незначимыми. У крыс из опытных групп 1.2 и 2.2, получавших ПТП и модификаторы токсичности, отклонений показателей от контролей не было (табл. 3).

2. Результаты исследования массовых коэффициентов печени

В эксперименте 1 массовые коэффициенты печени крыс обеих опытных групп не отличались от контроля (табл. 4). В эксперименте 2 в опытной группе 2.1 было увеличение массового коэффициента печени, однако использование аскорбигена способствовало его снижению до уровня контроля.

Таблица 4. Массовые коэффициенты печени крыс

Table 4. Weight coefficients of the rat livers

Эксперимент №, (модификатор)	массовый коэффициент печени крыс в группах		
	К1	Опытная 1.1	Опытная 1.2
1 (семакс)	3,58 \pm 0,59	3,96 \pm 0,38	3,95 \pm 0,28
2 (аскорбиген)	К2	Опытная 2.1	Опытная 2.2
	2,68 \pm 0,13	3,24 \pm 0,37*	2,91 \pm 0,18

*различия с контролем значимы, $p \leq 0,05$

*Differences from Control Group are significant, $p \leq 0.05$

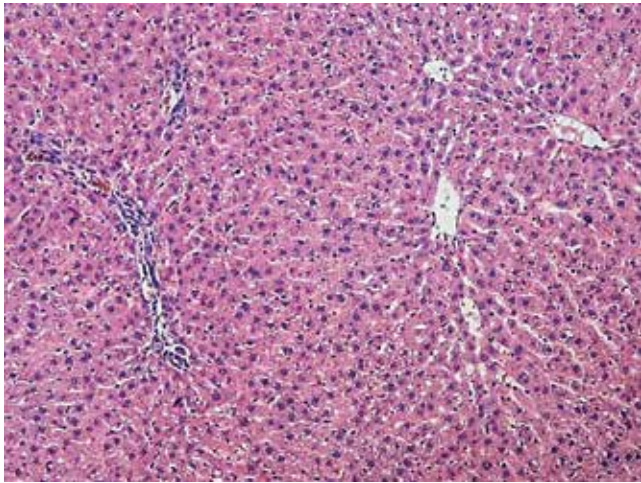


Рис. 1. Печень крысы. Контроль. *x10*, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 1. The liver of the rat. Control sample. *X10*, staining with hematoxylin-eosin

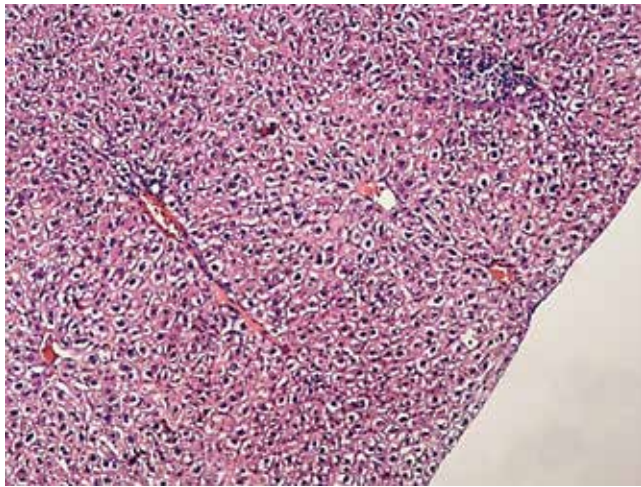


Рис. 2. Печень крысы, получавшей Mxf Lzd Pto Cs Z. Тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов. Очаг микронекроза. *x10*, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 2. Liver of a rat receiving Mxf Lzd Pto Cs Z. Total ballooning degeneration of hepatocytes. Micronecrosis focus. *X10*, staining with hematoxylin-eosin

3. Результаты патоморфологического исследования печени

3.1. Результаты патоморфологического исследования печени крыс в эксперименте 1

В печени животных контрольной группы был отмечен слабый отек вокруг единичных центральных вен, в остальном – структура печени без особенностей (рис. 1).

У большинства животных опытной группы 1.1 были выявлены очаги вакуольной дистрофии гепатоцитов различных размеров и степени выраженности, вплоть до баллонной дистрофии. У 4 из 5 крыс была зарегистрирована тотальная баллонная

дистрофия гепатоцитов (рис. 2). Вблизи триад определялись множественные микронекрозы разных размеров.

В печени крыс опытной группы 1.2 были также обнаружены очаги вакуольной дистрофии разных размеров вокруг триад и центральных вен, единичные мелкие микронекрозы. На фоне вакуольной дистрофии встречались небольшие группы клеток в состоянии баллонной дистрофии. У 2 из 5 животных была отмечена тотальная баллонная дистрофия. У других 2 крыс структура печени не отличалась от таковой в контрольной группе.

Для полуколичественной оценки частоту выявления каждого патологического признака в гистологических препаратах печени крыс (табл. 5) умножали на показатель градации интенсивности (табл. 2), затем суммировали эти данные для получения общего балла для каждой группы. В группе 1.1 общий балл составил 86, в группе 1.2 – 35.

Таблица 5. Выраженность патологических изменений в печени крыс опытных групп в эксперименте 1

Table 5. Severity of pathological changes in the liver of rats of experimental groups in Experiment 1

Патологический признак, степень распространенности	Частота выявления признака	
	Группа 1.1	Группа 1.2
Вакуольная дистрофия:		
очаговая	2	5
тотальная	3	1
Баллонная дистрофия:		
очаговая	2	0
тотальная	4	2
Мелкие микронекрозы:		
единичные	1	1
множественные	4	2
Крупные микронекрозы:		
единичные	3	0
множественные	1	0

3.2. Результаты патоморфологического исследования печени крыс в эксперименте 2

В печени животных контрольной группы патологические признаки не обнаружены. В опытной группе 2.1 у 1 из 5 животных был отмечен умеренный отек вокруг центральных вен, еще у 1 – отек был выражен. У 4 крыс были обнаружены мелкие множественные очаги микронекроза в различных зонах (рис. 3).

У 1 животного был найден крупный очаг микронекроза под капсулой органа, у 1 крысы – очаги вакуольной дистрофии разных размеров вблизи триад, между триадами и центральными венами. В опытной группе 2.2 у 2 из 5 животных были найдены единичные и множественные микронекрозы вблизи триад, у 3 из 5 – структура печени не отличалась от контроля. При полуколичественной оценке патологических признаков в печени крыс с учетом

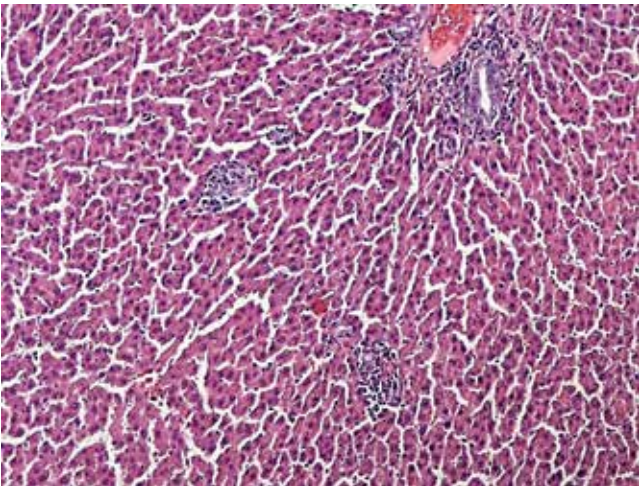


Рис. 3. Печень крысы из группы 2.1, получавшей Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Множественные мелкие очаги некроза гепатоцитов. *x10*, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 3. The liver of rat from Group 2.1 receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Multiple small foci of hepatocyte necrosis. *X10*, staining with hematoxylin-eosin

Таблица 6. Выраженность патологических изменений в печени крыс опытных групп в эксперименте 2

Table 6. Severity of pathological changes in the liver of rats of experimental groups in Experiment 2

Патологический признак, степень распространенности	Частота выявления признака	
	Группа 2.1	Группа 2.2
Вакуольная дистрофия:		
очаговая	1	0
тотальная	0	0
Баллонная дистрофия:		
очаговая	0	0
тотальная	0	0
Мелкие микронекрозы:		
единичные	0	1
множественные	4	1
Крупные микронекрозы:		
единичные	3	0
множественные	1	0

их выраженности и распространенности (табл. 6) суммарный балл в группе 2.1 составил 45, в группе 2.2 – 9 баллов.

4. Сравнение гепатотоксичности комбинаций ПТП и гепатопротекторного потенциала семакса и аскорбигена

При анализе биохимических показателей печени крыс опытной группы 1.1, получавших Mxf Lzd PtoCsZ, установлено достоверное, но не резко выраженное по сравнению с контрольной группой K1, повышение активности АЛТ (на 37,2%), АСТ (на 43,5%) и содержания общего билирубина (на 21,3%), что, вероятно, обусловлено присутствием в комбинации наиболее гепатотоксичных

препаратов Pto и Z [15]. Функциональные изменения печени сочетались с морфологическими проявлениями в виде белковой дистрофии разной степени выраженности, вплоть до баллонной, и микронекрозами, преимущественно – мелкими множественными. Суммарный индекс поражения составил 86 баллов. При применении семакса (опытная группа 1.2) наблюдалась нормализация биохимических показателей и снижение в 2,5 раза выраженности патологических изменений в ткани печени, причем у 2 крыс картина печени соответствовала контролю. Гепатопротекторный эффект семакса может быть обусловлен антицитолитическими и антиоксидантными свойствами и его способностью ускорять репарацию клеточных повреждений [13].

У крыс из группы 2.1, получавших Mxf Lzd Pto Bdq Cfz, активность АЛТ повысилась на 61%, а АСТ – на 67,3% от уровня контрольных показателей, что приблизительно в 1,5–2 раза выше, чем у животных группы 1.1, получавших первую комбинацию, что, по-видимому, связано с наличием в составе схемы бедаквилина. Подтверждением этого предположения могут служить данные Wu J., et. al. [19], которые методом сетевой фармакологии предсказали наличие 76 потенциальных целей для повреждения печени, связанных с бедаквилином. Для клофазимина также характерна гепатотоксичность, которая может приводить к увеличению печени, что подтвердилось увеличением массового коэффициента печени крыс. Функциональные изменения печени сочетались с морфологическими проявлениями в виде очагов микронекроза, преимущественно мелких, множественных в различных зонах. Суммарный индекс поражения составил 45 баллов.

При применении использования аскорбигена наблюдалась нормализация биохимических показателей и снижение в 5 раз выраженности патологических изменений в ткани печени, причем у 3 из 5 крыс картина печени соответствовала контролю. Суммарный индекс поражения печени при использовании в качестве модификатора токсичности аскорбиген составил 9 баллов. Гепатопротекторный эффект аскорбигена может быть обусловлен антиоксидантными и антитоксическими свойствами [14, 18].

Влияние клофазимина на желудочно-кишечный тракт играет не меньшую роль в реализации переносимости противотуберкулезной терапии [1]. В нашем эксперименте введение крысам комбинации, включающей Cfz, приводило к глубокой очаговой атрофии слизистой оболочки желудка, которая выражалась в ее истончении и замещении железистого эпителия покровно-язочным по сравнению с группой контроля (рис. 4, 5).

В железах были отмечены уменьшение количества главных клеток и деструкция обкладочных клеток в области тела желез.

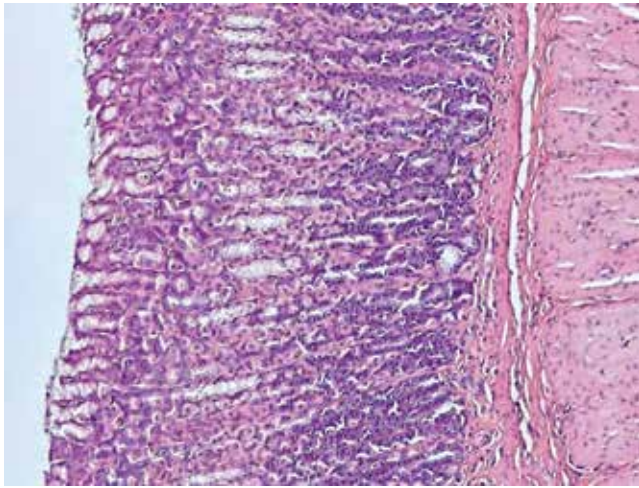


Рис. 4. Желудок крысы. Контроль. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 4. The stomach of a rat. Control sample. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

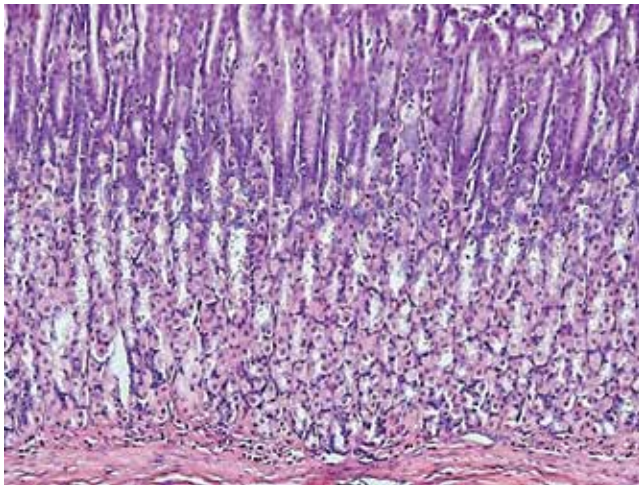


Рис. 5. Желудок крысы, получавшей Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Глубокая атрофия слизистой оболочки. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 5. The stomach of a rat receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz. Profound atrophy of the mucous membrane. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

У животных, получавших комплекс ПТП в сочетании с аскорбином, была выявлена умеренная очаговая атрофия слизистой оболочки желудка с замещением его на отдельных участках покровно-ямочным эпителием (рис. 6).

Избыток обкладочных клеток в области дна и тела желез был менее выражен по сравнению

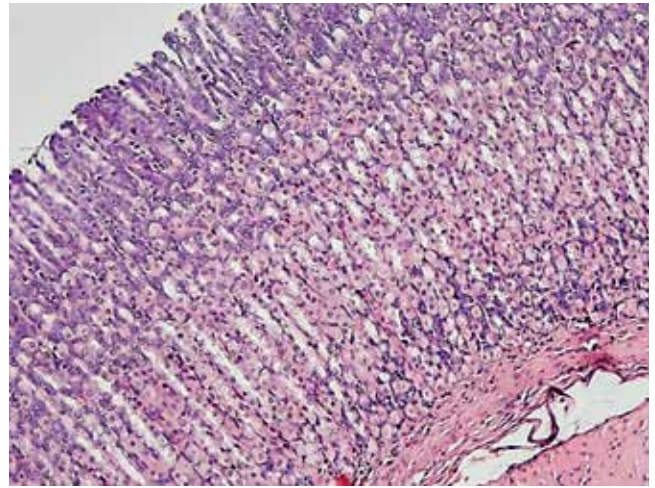


Рис. 6. Желудок крысы, получавшей Mxf Lzd Pto Bdq Cfz и аскорбиген. Умеренная атрофия слизистой оболочки. $\times 10$, окраска гематоксилин-эозином

Fig. 6. The stomach of a rat receiving Mxf Lzd Pto Bdq Cfz and ascorbigen. Moderate atrophy of the mucous membrane. $\times 10$, staining with hematoxylin-eosin

с животными, получавшими только ПТП. Просвет тонкой и толстой кишки у животных, получавших комбинацию Mxf, Lzd, Pto Bdq Cfz, был резко растянут, в стромах отдельных ворсин и в собственной пластинке слизистой оболочки встречались лимфогистиоцитарные инфильтраты. При сочетанном использовании ПТП с аскорбином структура слизистой оболочки кишечника не отличалась от контроля.

Таким образом, применение аскорбигена привело к нормализации ферментативной активности печени, улучшению морфологической структуры печени и желудочно-кишечного тракта.

Закключение

Проведенное экспериментальное исследование не выявило значительной гепатотоксичности комбинации ПТП с включением бедаквилина и клофазимина у крыс, которая купировалась применением аскорбигена: нормализовалась ферментативная активность, улучшилась морфологическая структура печени и желудочно-кишечного тракта. Показано, что гепатопротекторный потенциал семакса был менее выражен, однако он проявился при более глубоких структурных нарушениях печени.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Самойлова А.Г., Васильева И.А. Клиническая эффективность и безопасность клофазимина в схемах лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (метаанализ) // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 20-29
2. Гичев Ю.Ю. Влияние пищевых индолов на активность монооксигеназной системы печени у больных вирусными гепатитами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 2005, Москва.
3. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70.
4. Переверзева Э.Р., Трещалин М.И., Трещалин И.Д. Аскорбиген-модификатор токсичности рифабутина // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – № 65. – С. 9-10.
5. Преображенская М.Н., Бухман В.М., Переверзева Э.Р., Королев А.М., Резникова М.И., Трещалин М.И., Трещалин И.Д., Мирчинк Е.П., Бодягин Д.А., Садовников С.В., Соснов А.В. Способ повышения неспецифической резистентности организма. – Патент РФ № 2235543 от 10 сентября 2004 г.
6. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66.
7. Федоров В.Н., Петровский А.К., Смирнов Н.А., Федорова Т.Б. и др. Гепатопротективная активность олигопептидов, синтезированных на основе N-пролин-глицин-пролин // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 565, № 5. – С. 233-236.
8. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 173-178.
9. Chen Q., Hu A., Ma A., Jiang F., Xiao Y., Chen Y., Huang R., Yang T., Zhou J. Effectiveness of Prophylactic Use of Hepatoprotectants for Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Population-Based Cohort Analysis Involving 6,743 Chinese Patients // *Front Pharmacol.* – 2022. – Vol. 20, № 13. – P. 813682.
10. Dookie N., Ngema S.L., Perumal R., Naicker N., Padayatchi N., Naidoo K. The changing paradigm of drug-resistant tuberculosis treatment: successes, pitfalls, and future perspectives // *Clin Microbiol Rev.* – 2022. – № 35. – P. e0018019.
11. Esmail A., Oelofse S., Lombard C., Perumal R., Mbuthini L., Dheda K. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study) // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 10. – P. 1214-1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>
12. Huang C.K., Huang J.Y., Chang C.H., Tsai S.J., Shu C.C., Wang H.C., Chien K.L. The effect of statins on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with active tuberculosis: A cohort study // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2024. – Vol. 57, № 3. – P. 498-508.
13. Ivanov A.V., Bobytsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Influence of ACTG4-7-PGP (Semax) on Morphofunctional State of Hepatocytes in Chronic Emotional and Painful Stress // *Bull Exp Biol Med.* – 2017. – Vol. 163, № 1. – P. 105-108.
14. Kravchenko L.V., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Posdnyakov A.L., Tutel'yan V.A. Effect of nutritional indoles on activity of xenobiotic metabolism enzymes and T-2 toxicity in rats // *Bull Exp Biol Med.* – 2001. – Vol. 131, № 6. – P. 544-547.
15. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Menzies D. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.
16. Lebedeva I.S., Panikratova Ya.R., Sokolov O.Yu., Kupriyanov D.A., Rumshiskaya A.D., Kost N. V., Myasoedov N.F. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain // *Bull Exp Biol Med.* – 2018. – Vol. 165, № 5. – P. 653-656.
17. Song L., Zhang Y., Sun F., Lan Y., Tong J., Ge S., Feng Z., Li R., Yu H., Li Y., Zhang W. Assessing hepatotoxicity in novel and standard short regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: Insights from the TB-TRUST and TB-TRUST-plus trials // *Int J Infect Dis.* – 2024. – № 148. – P. 107230.
18. Tai A., Fukunaga K., Ohno A., Ito H. Antioxidative properties of ascorbigen in using multiple antioxidant assays // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2014. – Vol. 78, № 10. – P. 1723-1730.
19. Wu J., Pan H., Shen L., Zhao M. Assessing the safety of bedaquiline: insight from adverse event reporting system analysis // *Front Pharmacol.* – 2024. – № 15. – P. 1382441.
20. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K.G., Wu W., Tian Y.X. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? // *Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 62, № 5. – P. 269-278.
1. Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Clinical efficacy and safety of clofazimine in treatment regimens for drug resistant tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 20-29. (In Russ.)
2. Gichev Yu.Yu. *Vliyaniye pishchevykh indolov na aktivnost monooksigenaznoy sistemy pecheni u bolnykh virusnymi gepatitami. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effect of dietary indoles on the activity of the liver monooxygenase system in viral hepatitis patients. Synopsis of Cand. Diss.]. 2005, Moscow.
3. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.)
4. Pereverzeva E.R., Treschal M.I., Treschal I.D. Ascorbigen as a rifabutin toxicity modifier. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, no. 65, pp. 9-10. (In Russ.)
5. Preobrazhenskaya M.N., Bukhman V.M., Pereverzeva E.R., Korolev A.M., Reznikova M.I., Treschal M.I., Treschal I.D., Mirchink E.P., Bodyagin D.A., Sadovnikov S.V., Sosnov A.V. *Sposob povysheniya nespetsificheskoy rezistentnosti organizma.* [A method for increasing the body's nonspecific resistance]. Patent no. 2235543 as of September 10, 2004.
6. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.)
7. Fedorov V.N., Petrovskiy A.K., Smirnov N.A., Fedorova T.B. et al. Hepatoprotective activity of oligopeptides synthesized on the basis of N-proline-glycine-proline. *Meditinskii Almanakh*, 2018, vol. 565, no. 5, pp. 233-236. (In Russ.)
8. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int.*, 2017, vol. 37, no. 2, pp. 173-178.
9. Chen Q., Hu A., Ma A., Jiang F., Xiao Y., Chen Y., Huang R., Yang T., Zhou J. Effectiveness of prophylactic use of hepatoprotectants for tuberculosis drug-induced liver injury: a population-based cohort analysis involving 6,743 Chinese Patients. *Front. Pharmacol.*, 2022, vol. 20, no. 13, pp. 813682.
10. Dookie N., Ngema S.L., Perumal R., Naicker N., Padayatchi N., Naidoo K. The changing paradigm of drug-resistant tuberculosis treatment: successes, pitfalls, and future perspectives. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2022, no. 35, pp. e0018019.
11. Esmail A., Oelofse S., Lombard C., Perumal R., Mbuthini L., Dheda K. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2022, vol. 205, no. 10, pp. 1214-1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>
12. Huang C.K., Huang J.Y., Chang C.H., Tsai S.J., Shu C.C., Wang H.C., Chien K.L. The effect of statins on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among patients with active tuberculosis: a cohort study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2024, vol. 57, no. 3, pp. 498-508.
13. Ivanov A.V., Bobytsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Influence of ACTG4-7-PGP (Semax) on morphofunctional state of hepatocytes in chronic emotional and painful stress. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 163, no. 1, pp. 105-108.
14. Kravchenko L.V., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Posdnyakov A.L., Tutel'yan V.A. Effect of nutritional indoles on activity of xenobiotic metabolism enzymes and T-2 toxicity in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2001, vol. 131, no. 6, pp. 544-547.
15. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Menzies D. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in mdr-tb treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394.
16. Lebedeva I.S., Panikratova Ya.R., Sokolov O.Yu., Kupriyanov D.A., Rumshiskaya A.D., Kost N. V., Myasoedov N.F. Effects of semax on the default mode network of the brain. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018, vol. 165, no. 5, pp. 653-656.
17. Song L., Zhang Y., Sun F., Lan Y., Tong J., Ge S., Feng Z., Li R., Yu H., Li Y., Zhang W. Assessing hepatotoxicity in novel and standard short regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: Insights from the TB-TRUST and TB-TRUST-plus trials. *Int. J. Infect. Dis.*, 2024, no. 148, pp. 107230.
18. Tai A., Fukunaga K., Ohno A., Ito H. Antioxidative properties of ascorbigen in using multiple antioxidant assays. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2014, vol. 78, no. 10, pp. 1723-1730.
19. Wu J., Pan H., Shen L., Zhao M. Assessing the safety of bedaquiline: insight from adverse event reporting system analysis. *Front. Pharmacol.*, 2024, no. 15, pp. 1382441.
20. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K.G., Wu W., Tian Y.X. Is the prophylactic use of hepatoprotectants necessary in anti-tuberculosis treatment? *Chemotherapy*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 269-278.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
(НИИНА)
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1
Тел.: +7 (499) 246-99-80

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
заболеваний» 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 Bd. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021
Phone: +7 (499) 246-99-80

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
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. Samoylova

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

Поступила 19.01.2025

Submitted as of 19.01.2025