



Экспериментальная оценка профиля безопасности модифицированной короткой пероральной схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза

Г.Н. МОЖОКИНА^{1,2}, Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА², С.Г. ЯЗЕРЯН², В.А. ПОЛОЗКОВА², А.Е. ЩЕКОТИХИН²,
А.Г. САМОЙЛОВА¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: в эксперименте на крысах изучить токсичность комбинации бедаквилина и деламанида в сочетании с линезолидом или сутезолидом (Szd).

Материал и методы. Крысы опытных групп (ОГ) перорально получали Bdq+Dlm+Lzd (ОГ1) или Bdq+Dlm+Szd (ОГ2). Крысы контрольной группы (КГ) получали перорально 1% крахмальный гель. Длительность введения составила 14 дней во всех группах. Затем проводили функциональные, гематологические, биохимические и патоморфологические исследования, результаты которых сравнивали между опытными группами и группой контроля.

Результаты. Отмечено удлинение интервалов QT и RR на ЭКГ и сходные признаки формирования токсической кардиомиопатии у крыс обеих опытных групп, обусловленные влиянием на проводящую систему сердца деламанида и бедаквилина. Гепатотоксические свойства комбинации с сутезолидом оказались менее выраженными по функциональным и морфологическим критериям. Только у крыс ОГ1 выявлены признаки тубуло-интерстициального нефрита. Гематологические изменения в обеих опытных группах были схожи и носили транзиторный характер, однако гранулоцитопения, лимфоцитопения и тромбоцитопения при использовании линезолида проявлялись в более ранние сроки.

Ключевые слова: короткие режимы химиотерапии туберкулеза, пероральные схемы, линезолид, сутезолид, деламанид, бедаквилин.

Для цитирования: Можокина Г.Н., Переверзева Э.Р., Язерян С.Г., Полозкова В.А., Щекотихин А.Е., Самойлова А.Г. Экспериментальная оценка профиля безопасности модифицированной короткой пероральной схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 16–25. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-16-25>

Safety Profile of a Modified All-Oral Short-Term Regimen for Drug-Resistant Tuberculosis: an Experimental Assessment

G.N. MOZHOKINA^{1,2}, E.R. PEREVERZEVA², S.G. YAZERYAN², V.A. POLOZKOVA², A.E. SHCHEKOTIKHIN²,
A.G. SAMOILOVA¹

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

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the toxicity of bedaquiline and delamanid combined with linezolid or sutezolid (Szd) in a rat model.

Materials and methods: Rats in the experimental groups (EG) were orally administered Bdq+Dlm+Lzd (EG1) or Bdq+Dlm+Szd (EG2). Rats in the control group (CG) orally received 1% starch gel. For all groups, the administration period lasted 14 days. Subsequently, functional, hematological, biochemical, and pathomorphological tests were conducted, with results compared between the experimental groups and the control group.

Results: Prolongation of QT and RR intervals on ECG and similar signs of toxic cardiomyopathy development were observed in rats of both experimental groups, driven by the effects of delamanid and bedaquiline on the cardiac conduction system. Based on functional and morphological criteria, the hepatotoxic properties of the combination containing sutezolid were less pronounced. Evidence of tubulointerstitial nephritis was detected exclusively in EG1 rats. Hematological changes were similar in both experimental groups and transient in nature; however, granulocytopenia, lymphocytopenia, and thrombocytopenia occurred at earlier stages when linezolid was used.

Keywords: short-term tuberculosis chemotherapy, all oral regimens, linezolid, sutezolid, delamanid, bedaquiline.

For citation: Mozhokina G.N., Pereverzeva E.R., Yazeryan S.G., Polozkova V.A., Shchekotikhin A.E., Samoilova A.G. Safety Profile of a Modified All-Oral Short-Term Regimen for Drug-Resistant Tuberculosis: An Experimental Assessment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 16–25. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-16-25>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mozhokina@mail.ru

Введение

Современная тенденция в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) направлена на сокращение сроков химиотерапии и переходе на полностью пероральные схемы. На сегодняшний день по результатам многоцентровых клинических исследований (Nix-TB, ZeNIX-TB, TB-PRACTECAL) доказана высокая эффективность пероральной тройной комбинации бедаквилин + претоманид + линезолид (BPaL). Однако клиническая эффективность BPaL сопровождалась высокой частотой нежелательных явлений, которые преимущественно обусловлены токсичностью линезолида, особенно при его использовании в высоких дозах: миелосупрессия, нейротоксичность (периферическая невропатия, оптическая невропатия, энцефалопатия) [4, 9, 10]. Для уменьшения тяжести данных осложнений начали снижать дозу линезолида [2, 3, 6]. В качестве другого перспективного направления по снижению токсичности BPaL предлагается модификация схемы путем замены линезолида на менее токсичный препарат, обладающий аналогичным механизмом действия. Так, Zohaib Ali, et al. [13], предложили вместо линезолида использовать ингаляционно вводимый спектинамид (S), который также является ингибитором синтеза белка у *M. tuberculosis*. При сравнении схем BPaL и BPaS на моделях хронического туберкулеза у мышей BALB/c и C3HeB/FeJ показан эквивалентный бактерицидный эффект после 4 недель лечения. Однако лечение BPaL привело к значительной потере массы тела, анемии, нарушению соотношения миелоидных и эритроидных клеток, повышению концентрации провоспалительных цитокинов в костном мозге животных.

В качестве альтернативы линезолиду может быть использован представитель класса оксазалидинов нового поколения – сутезолид (PNU-100480), который является структурным аналогом линезолида и отличается только наличием серы в морфолиновом кольце вместо атома кислорода [7]. Доклинические исследования сутезолида показали его высокую активность *in vitro* и *in vivo* в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, сопоставимую с активностью изониазида [11]. В фармакокинетических исследованиях на здоровых добровольцах были установлены благоприятные фармакокинетические параметры и низкая

токсичность сутезолида в дозах до 1500 мг при отсутствии серьезных нежелательных явлений [12].

В комбинацию BPaL входит претоманид, который относится к классу нитроимидазольных соединений, как и деламаид. Несмотря на сходный механизм действия, препараты изучали в разных клинических контекстах: претоманид стал ключевым компонентом короткой пероральной схемы, а деламаид применялся преимущественно в составе длительных схем лечения МЛУ ТБ. На уровне доклинических исследований различий по бактерицидной активности *in vivo* и *in vitro* между препаратами нет. Некоторые изоляты *M. tuberculosis*, устойчивые к деламаиду, сохраняют чувствительность к претоманиду, и наоборот. Соответственно, деламаид и претоманид могут заменять друг друга в определенных схемах лечения, но данных о прямых сравнительных клинических исследованиях нет. Однако профиль безопасности этих препаратов разный: для деламаида основным риском является удлинение интервала QT, для претоманида – гепатотоксичность и гематологические нарушения, что требует соответствующего мониторинга [8].

Цель исследования

Оценка потенциальной токсичности модифицированной схемы бедаквилин + деламаид в сочетании с линезолидом или сутезолидом в эксперименте.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными [1]. Работа проведена на 24 беспородных крысах самках массой тела 200–220 г, полученных из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НИЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА» при температуре воздуха 18–22°C и относительной влажности 50–65% в стандартных клетках по 4 головы в каждой на стандартном пищевом рационе брикетированных экструдированных кормов и со свободным доступом к питьевой воде.

Крысы были разделены на 3 группы: контрольная и 2 опытные, по 8 животных в каждой. Крысы контрольной группы (КГ) получали перорально 1% крахмальный гель в течение 14 дней. Для животных опытных групп готовили взвеси из 3 препаратов перед введением таким образом, чтобы в конечной смеси содержалась доза каждого, необходимая для введе-

ния крысе. Крысы опытной группы 1 (ОГ1) получали бедаквилин, деламаид, линезолид (Bdq+Dlm+Lzd); опытной группы 2 (ОГ2) – бедаквилин, деламаид, султозолид (Bdq+Dlm+Szd). Султозолид был синтезирован в лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г.Ф. Гаузе и любезно предоставлен для эксперимента. Взвесь препаратов в 1% крахмальном геле в разовых дозах вводили перорально ежедневно в течение 14 суток. Разовые дозы ПТП соответствовали терапевтическим дозам для человека (линезолид – 600 мг, султозолид – 600 мг, деламаид – 100 мг, бедаквилин – 400 мг). При пересчете доз для крыс с учетом коэффициента поверхности тела они составили 54 мг/кг (линезолид, султозолид), 9 мг/кг (деламаид) и 36 мг/кг (бедаквилин).

На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных, еженедельно определяли массу тела. После 8 введения (середина курса) брали кровь для гематологического анализа. На 2 сутки после завершения курса брали кровь для исследований. 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) выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology, США). Для определения функции сердца у крыс регистрировали показатели ЭКГ на электрокардиографе Zoomed E300 (Китай) во II стандартном отведении. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, QT).

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, тимуса. 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 каждый патологический признак в структуре органа ранжировали по степени его выраженности. Для каждого животного подсчитывали частоту встречаемости данного признака и умножали на показатель градации интенсивности выраженности, затем суммировали эти данные для получения общего балла для каждой группы. Шкалы и расчеты приведены в соответствующем разделе результатов.

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 ($M \pm m$). 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).

Таблица 1. Изменение массы тела крыс в течение эксперимента

Table 1. Changes in body weight of rats throughout the experiment

Группа	Масса тела, $M \pm m$, г		
	Сутки опыта		
	1	8	15
КГ (n=8)	206,50±2,49	213,60±3,55	219,10±3,80
ОГ1 (n=8)	207,10±4,30	213,20±4,67	217,00±5,11
ОГ2 (n=8)	208,40±5,98	216,40±4,11	223,40±8,59

ЭКГ показало, что введение препаратов у крыс опытных групп привело к изменению ритма сердца: статистически значимому удлинению интервалов QT и RR по сравнению с контрольной группой (табл. 2). У крыс ОГ1 также отмечалось статистически значимое снижение ЧСС как в сравнении с КГ, так и с ОГ2.

Таблица 2. Показатели ЭКГ ($M \pm m$) крыс после курса введения препаратов

Table 2. ECG parameters ($M \pm m$) in rats after a course of drug administration

Группа	RR, с	QT, с	ЧСС, уд/мин
КГ (n=8)	0,110±0,0	0,040±0,0	519,00±12,35
ОГ1 (n=8)	*0,120±0,0	*0,070±0,01	***486,00±11,83
ОГ2 (n=8)	*0,120±0,0	*0,070±0,0	504,00±12,55

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

**различия с ОГ2 статистически значимы, $p \leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p \leq 0.05$)

** significant differences vs. EG2 ($p \leq 0.05$)

Гематологические
и биохимические исследования

По результатам гематологических исследований в середине (после 8 введений) и в конце курса введения препаратов были выявлены неравнозначные изменения некоторых показателей у животных опытных групп. Хотя общее количество лейкоцитов на протяжении эксперимента во всех группах оставалось в пределах физиологической нормы у крыс, содержание гранулоцитов в абсолютных и относительных величинах в ОГ1 статистически значимо

Таблица 3. Некоторые количественные показатели ($M\pm m$) периферической крови в группах в середине (через 8 суток) и после завершения (15 суток) курса введения препаратов

Table 3. Some qualitative peripheral blood parameters ($M\pm m$) in the groups on day 8 (midpoint) and day 15 (end point) of drug administration

Показатель	Группа	8 сутки	15 сутки
Общее количество лейкоцитов (тыс/мм ³)	КГ	13,64±1,00	10,19±0,79
	ОГ1	11,98±1,44	11,68±0,95
	ОГ2	12,96±1,08	10,79±0,68
Гранулоциты (тыс/мм ³)	КГ	3,57±0,55	2,60±0,22
	ОГ1	*, **1,94±0,23	2,84±0,54
	ОГ2	3,02±0,36	*, **1,03±0,37
Гранулоциты (%)	КГ	27,01±4,03	25,79±1,75
	ОГ1	*, **16,72±1,70	24,02±3,70
	ОГ2	23,26±1,80	*, **9,73±3,54
Лимфоциты (%)	КГ	70,71±3,45	72,83±1,61
	ОГ1	*80,64±1,61	72,87±3,62
	ОГ2	76,13±1,82	*, **85,11±2,52
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	КГ	375,44±19,91	415,00±20,16
	ОГ1	*, **313,78±15,66	390,80±25,32
	ОГ2	360,40±15,66	368,00±11,64

*различия с КГ статистически значимы, $p\leq 0,05$
**различия с ОГ2 статистически значимы, $p\leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p\leq 0.05$)
** significant differences vs. EG2 ($p\leq 0.05$)

снижалось по сравнению с КГ и ОГ2 в середине курса, но после окончания курса возвращалось к уровню контроля. К этому сроку у крыс ОГ2 уже наблюдалось значимое уменьшение абсолютного и относительного количества гранулоцитов по сравнению с КГ и ОГ1 (табл. 3). Эти результаты могут свидетельствовать о развитии относительно краткосрочной гранулоцитопении в обеих схемах, но в присутствии линезолида она проявилась на неделю раньше.

Следует отметить, что в указанные сроки содержание эритроцитов, гемоглобина и гематокрита

у животных обеих опытных групп не отличалось от КГ. Значимое снижение количества тромбоцитов наблюдалось в ОГ1 на 8-е сутки эксперимента, а по окончании курса введений оно не отличалось от КГ.

При биохимических исследованиях отмечено статистически значимое по сравнению с КГ повышение активности АЛТ в ОГ1 и ОГ2, а АСТ – только в ОГ1 (табл. 4).

При определении электролитов в сыворотке крови выявлено только статистически значимое снижение магния в ОГ1 и ОГ2 (табл. 5).

Таблица 4. Печеночный и почечный профили сыворотки крови крыс

Table 4. Rat serum hepatic and renal profiles

Группа крыс	Показатели ($M\pm m$)			
	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
КГ	64,29±4,45	214,17±9,6	78,88±11,36	7,14±0,45
ОГ1	*87,11±5,10	*285,18±19,82	61,92±10,59	7,22±0,57
ОГ2	*89,98±2,16	240,98±18,71	81,53±12,65	6,64±1,03

*различия с КГ статистически значимы, $p\leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p\leq 0.05$)

Таблица 5. Уровень электролитов в сыворотке крови крыс по группам

Table 5. Serum electrolyte levels in rats by group

Группа крыс	Показатели ($M\pm m$)			
	Налий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Магний, ммоль/л
КГ	5,86±0,26	144,71±1,63	3,32±0,07	1,68±0,05
ОГ1	5,51±0,19	143,60±2,38	3,33±0,06	*1,13±0,06
ОГ2	5,26±0,57	143,72±3,56	3,26±0,10	*1,23±0,14

*различия с КГ статистически значимы, $p\leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p\leq 0.05$)

Таблица 6. Массовые коэффициенты (МК) внутренних органов
Table 6. Organ-to-body weight ratio

Группа крыс	МК органов (M±m)				
	Сердце	Печень	Почка	Селезенка	Тимус
КГ	0,38±0,04	2,88±0,07	0,29±0,01	0,38±0,04	0,17±0,02
ОГ1	*, **0,32±0,01	2,98±0,06	0,29±0,01	0,37±0,03	0,14±0,01
ОГ2	0,37±0,02	3,10±0,15	0,30±0,01	0,45±0,04	0,16±0,01

*различия с КГ статистически значимы, $p \leq 0,05$
**различия с ОГ2 статистически значимы, $p \leq 0,05$

* significant differences vs. control ($p \leq 0.05$)
** significant differences vs. EG2 ($p \leq 0.05$)

Массовые коэффициенты (МК) печени, почек, селезенки, тимуса крыс в ОГ1 и ОГ2 не отличались от КГ (табл. 6). Средний показатель МК сердца крыс ОГ1 был статистически значимо меньше по сравнению с таковым в КГ и ОГ2.

Патоморфологическое исследование
внутренних органов крыс

Сердце. У крыс КГ строение миокарда без особенностей (рис. 1А).

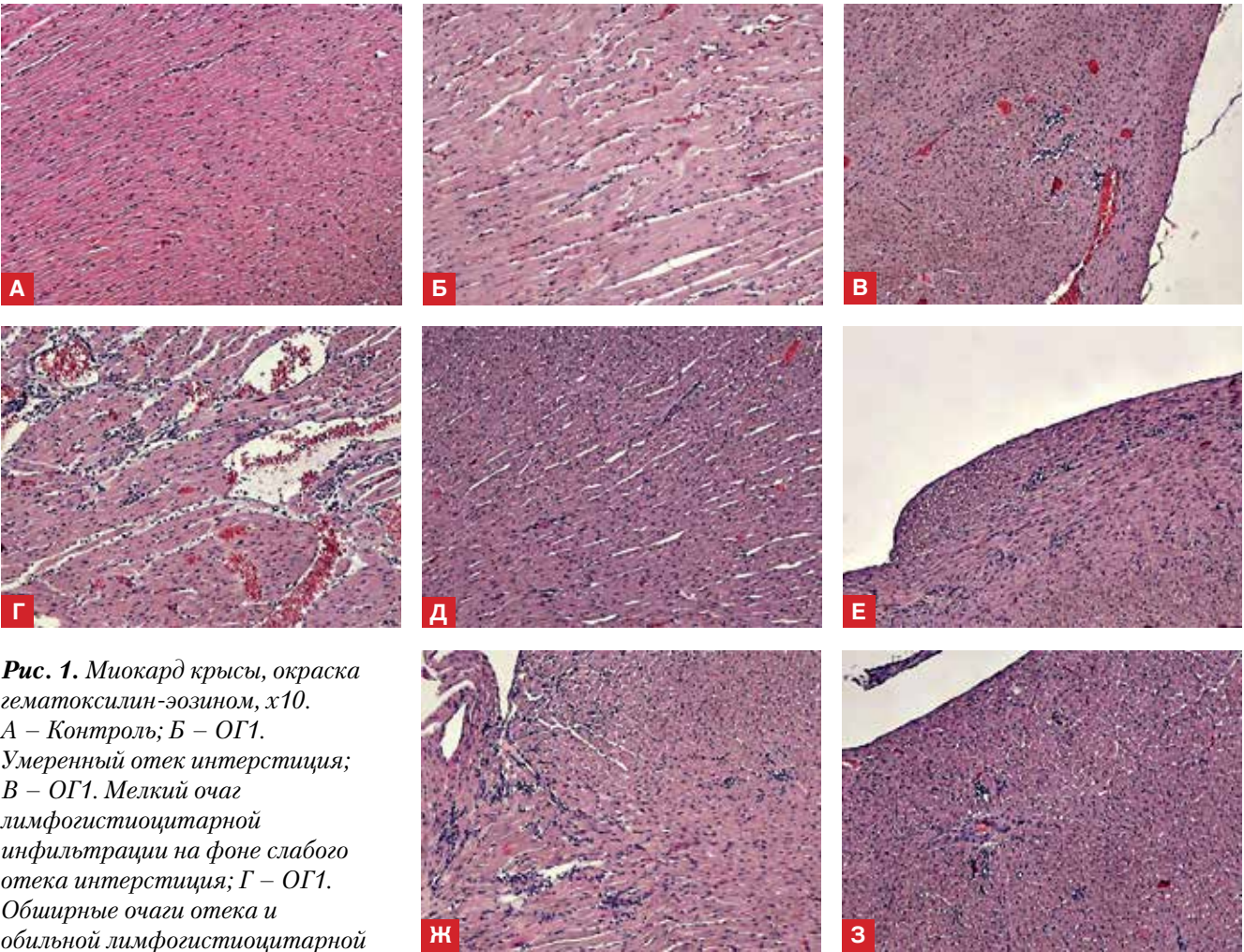


Рис. 1. Миокард крысы, окраска гематоксилин-эозином, $\times 10$.
А – Контроль; Б – ОГ1. Умеренный отек интерстиция; В – ОГ1. Мелкий очаг лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне слабого отека интерстиция; Г – ОГ1. Обширные очаги отека и обильной лимфогистиоцитарной инфильтрации; Д – ОГ2. Слабый отек интерстиция; Е – ОГ2. Множественные мелкие очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации; Ж – Лимфогистиоцитарные инфильтраты разных размеров на фоне очагов слабого или умеренного отека интерстиция; З – ОГ2. Мелкие очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне слабого отека интерстиция

Fig. 1. Rat myocardium, hematoxylin and eosin staining, $\times 10$
А – control group; Б – EG1. Moderate interstitial edema; В – EG1. A small focus of lymphohistiocytic infiltration against a background of mild interstitial edema; Д – EG1. Extensive foci of edema and abundant lymphohistiocytic infiltration; Е – EG2. Mild interstitial edema; Ж – EG2. Multiple small foci of lymphohistiocytic infiltration; З – EG2. Small foci of lymphohistiocytic infiltration against a background of mild interstitial edema

ОГ1. У 4 из 8 животных структура сердечной мышцы не отличалась от КГ. У 1 крысы в миокарде был найден умеренный отек интерстиция органа (рис. 1Б), еще у 1 – мелкие единичные очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации на фоне слабого отека (рис.1В). У 2 других крыс обширные очаги отека и обильной лимфогистиоцитарной инфильтрации были множественными (рис. 1Г).

ОГ2. Повреждения структуры органа были выявлены у 7 из 8 животных, однако их интенсивность была менее выраженной по сравнению с ОГ1. У 3 крыс они проявлялись в виде слабого очагового отека (рис. 1Д), у других 3 были найдены лимфогистиоцитарные инфильтраты небольших размеров (рис. 1Е). На фоне слабого отека множественные очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации разных размеров были обнаружены у 2 животных (рис. 1Ж, 1З).

Дополнительно гистологическую картину патологических изменений в сердце оценивали по оригинальной полуколичественной шкале, в которой каждый патологический признак ранжировали по степени его распространенности (табл.7).

Для каждого животного подсчитывали частоту встречаемости данного признака и умножали на показатель градации интенсивности. Затем суммировали эти данные для получения общего балла для каждой группы. В результате расчетов в ОГ1 общий балл равен 21; в ОГ2 – 18 баллов.

Печень. В КГ крыс балочная структура не изменена, вблизи центральных вен отдельные синусы умеренно расширены (рис. 2А).

В ОГ1 у 6 из 8 животных были выявлены единичные мелкие очаги микронекроза вблизи триад, между триадами и центральными венами. У одного животного между отдельными портальными трактами и вокруг некоторых центральных вен были

Таблица 7. Шкала полуколичественной оценки патологических изменений в миокарде крыс опытных групп
Table 7. Semiquantitative scoring scale of myocardial pathological changes in EG rats

Table with 4 columns: Патологический признак, степень распространенности; Градация интенсивности изменений в баллах; Частота выявления признака (ОГ1 (n=8), ОГ2 (n=8)). Rows include: Очаги слабого отека, Очаги сильного отека, Лимфогистиоцитарные инфильтраты (мелкие, крупные), Лимфогистиоцитарные инфильтраты на фоне слабого/сильного отека.

найжены небольшие очаги слабой вакуольной дистрофии гепатоцитов (рис. 2Б) и единичные мелкие очаги микронекроза. У 1 крысы были обнаружены множественные крупные очаги сильной вакуольной дистрофии и единичные мелкие очаги микронекроза небольших размеров (рис. 2В).

В ОГ2 у 3 из 8 животных структура печени не отличалась от ГК. У других 4 крыс были найдены

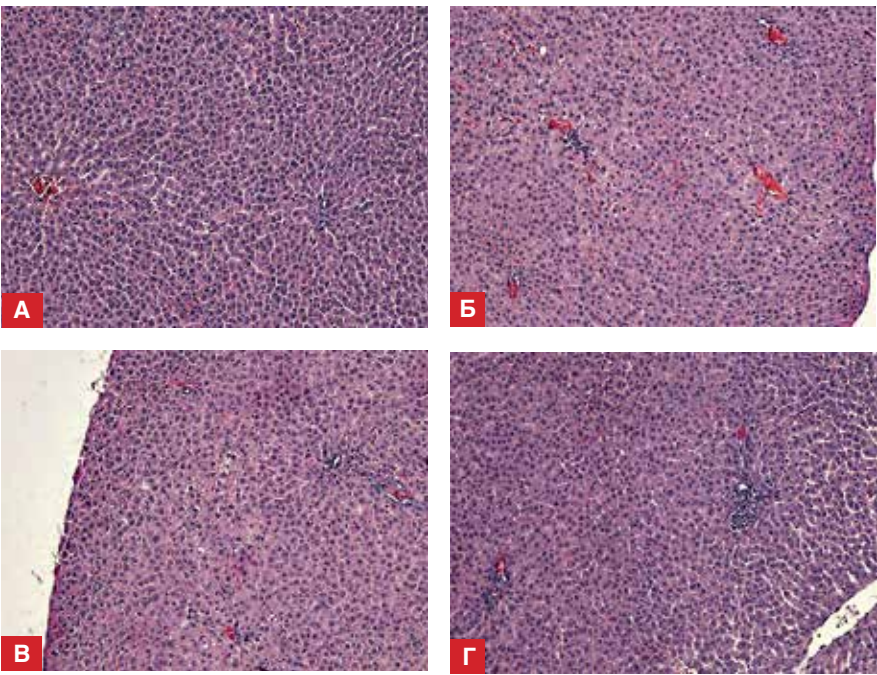


Рис. 2. Печень крысы, окраска гематоксилин-эозином, x10.
A – Контроль; Б – ОГ1. Небольшие очаги слабой вакуольной дистрофии гепатоцитов; В – ОГ1. Множественные очаги сильной вакуольной дистрофии. Мелкий очаг микронекроза вблизи триады. Г – ОГ2. Мелкий очаг микронекроза вблизи триады
Fig. 2. Rat liver, hematoxylin and eosin staining, x10.
A – control group; Б – EG1. Small foci of mild vacuolar degeneration of hepatocytes; В – EG1. Multiple foci of severe vacuolar degeneration. A small focus of micro necrosis adjacent to the portal triad; D – EG2. A small focus of micro necrosis adjacent to the portal triad.

Таблица 8. Шкала полуколичественной оценки патологических изменений печени крыс

Table 8. Semi-quantitative scoring scale of pathological changes in rat liver

Патологический признак, степень распространенности	Градация интенсивности изменений в баллах	Частота выявления признака	
		ОГ1 (n=8)	ОГ2 (n=8)
Мелкие микронекрозы единичные множественные	1 2	6 0	3 0
Мелкие очаги слабой вакуольной дистрофии + единичные мелкие микронекрозы единичные множественные	2 3	0 1	2 0
Множественные крупные очаги сильной вакуольной дистрофии + единичные мелкие микронекрозы	4	1	0

единичные мелкие очаги микронекроза гепатоцитов (рис. 2Г), и лишь у одной крысы вокруг центральных вен были обнаружены единичные мелкие группы гепатоцитов в состоянии слабой вакуольной дистрофии и единичные мелкие микронекрозы вблизи триад.

По шкале полуколичественной оценки патологических изменений печени крыс (табл. 8) подсчитывали суммарный балл для каждой опытной группы.

При подсчете общий суммарный балл для ОГ1 составил 13, для ОГ2 – 7 баллов.

Почка. В КГ выявлен умеренный периваскулярный отек в юкстамедуллярной зоне, в остальном – структура органа без особенностей (рис. 3А).

У 5 из 8 крыс ОГ1 изменений структуры почки не обнаружено. У 1 крысы в корковой зоне были найдены небольшие группы извитых канальцев в состо-

Таблица 9. Шкала полуколичественной оценки патологических изменений почек крыс

Table 9. Semi-quantitative scoring scale of pathological changes in rat kidneys

Патологический признак, степень распространенности	Градация интенсивности изменений в баллах	Частота выявления признака	
		ОГ1 (n=8)	ОГ2 (n=8)
Периваскулярный отек умеренный сильный	1 2	1 0	0 0
Дистрофия эпителия извитых канальцев	3	1	0
Деструкция эпителия извитых канальцев, кисты	4	2	0
Микронекроз извитых канальцев	5	2	0

янии вакуольной дистрофии (рис. 3Б). В юкстамедуллярной зоне – сильный периваскулярный отек, в отдельных клубочках – утолщение париетального листка капсулы (рис. 3В). У 2 крыс выявлены признаки тубуло-интерстициального нефрита: мелкие очаги некроза извитых канальцев и кисты на месте их деструкции (рис. 3Г).

В ОГ2 изменений структуры почки не обнаружено.

По шкале полуколичественной оценки патологических изменений почек крыс (табл. 9) подсчитывали суммарный балл для каждой опытной группы.

При подсчете общий суммарный балл для ОГ1 составил 23, для ОГ2 – 0 баллов.

Селезенка и тимус. В обеих опытных группах не отличалась от ГК.

Таким образом, патоморфологические исследования показали, что комбинация Bdq+Dlm+Lzd оказывает повреждающее действие на структуру сердца, печени и почек экспериментальных животных.



Рис. 3. Почка крысы, окраска гематоксилин-эозином, x10.
А – Контроль; Б – ОГ1. Корковая зона. Небольшая группа извитых канальцев в состоянии вакуольной дистрофии; В – ОГ1. Юкстамедуллярная зона. Сильный периваскулярный отек. Утолщение париетального листка капсулы клубочка; Г – ОГ1. Очаги некроза извитых канальцев. Кисты на месте их деструкции

Fig. 3. Rat kidney, hematoxylin and eosin staining, x10.
A – Control group; B – EG1. Cortex. A small group of convoluted tubules with vacuolar degeneration; C – EG1. Juxtamedullary zone. Severe perivascular edema. Thickening of the parietal layer of glomerular capsule; D – EG1. Foci of convoluted tubule necrosis. Cysts at the sites of their destruction.

При использовании Bdq+Dlm+Szd патологические изменения были найдены лишь в сердце и печени.

Заключение и обсуждение

Результаты нашего эксперимента на крысах показали, что токсические эффекты модифицированной тройной комбинации бедаквилин + деламаид + оксазолидинон выражены слабее в присутствии сутезолида.

Признаки формирования ожидаемой токсической кардиомиопатии у крыс обеих опытных групп были сходными. Они, по-видимому, связаны с влиянием на проводящую систему сердца деламаида и бедаквилина. В ОГ1 и ОГ2 у крыс на ЭКГ наблюдалось удлинение интервалов QT и RR, однако у животных группы ОГ1 была значимо снижена и ЧСС. Косвенным показателем большей кардиотоксичности комбинации, содержащей линезолид, явилось уменьшение массового коэффициента сердца. В клинических исследованиях по изучению кардиотоксичности деламаида, бедаквилина и моксифлоксацина показано, что добавление новых оксазолидинонов, и в частности сутезолида, не сопровождалось клинически значимым увеличением риска удлинения QTcF [5].

Гепатотоксические свойства комбинации с сутезолидом оказались менее выраженными. Повышение активности АЛТ сопровождалось минимальными повреждениями структуры печени, обнаруженные только у части крыс. В группе с линезолидом на фоне повышения активности АЛТ и АСТ были выявлены умеренные некротические и дистрофические изменения гепатоцитов. При формализованной оценке патологических изменений в баллах

повреждающее действие схемы с сутезолидом было почти в 2 раза меньше.

Наиболее существенные различия выявлены при оценке нефротоксичности: признаки тубуло-интерстициального нефрита в виде деструкции эпителия извитых канальцев и формирования кист на месте его повреждения регистрировались исключительно в группе с линезолидом.

Гематологические изменения в обеих группах были схожими и носили транзиторный характер, однако гранулоцитопения, лимфоцитопения и тромбоцитопения при использовании линезолида проявлялись в более ранние сроки. Можно предположить, что отсроченное проявление гематотоксичности при использовании сутезолида позволит удлинить период проведения лечения при нормальных показателях крови. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют, что сочетание сутезолида с деламаидом и бедаквилином имеет преимущества по степени выраженности гепато- и нефротоксических свойств по сравнению с комбинацией, содержащей линезолид.

Относительно небольшое число животных в группах и короткая продолжительность введения препаратов (14 суток) несколько ограничивают возможность экстраполяции результатов экспериментального исследования на клиническую ситуацию, тем не менее, они четко демонстрируют допустимость гибкой замены компонентов схемы в пределах класса оксазолидинонов. Важно отметить, что перспективы замены линезолида на сутезолид в коротких режимах лечения МЛУ ТБ в настоящее время изучают в ряде клинических исследований IIb/III фаз (NCT05807399 (PanACEA-STEP2C-01), NCT05686356, NCT03237182).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей, Правила Надлежащей Лабораторной Практики URL: <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii> [Дата обращения 12.01.2026].
2. Conradie F, Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M., ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
3. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 10. – P. 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab699>
4. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191499>

REFERENCES

1. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, OECD Principles of Good Laboratory Practice. Accessed January 12, 2026. URL: <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii>.
2. Conradie F, Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M., ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
3. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 10. – P. 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab699>
4. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-Associated Neurologic Adverse Events in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis, France // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191499>

5. Koele S.E., Stoycheva K., Mtwewe C., Manyama C., Mpagama S., Mhimbira F., Wallis R., Ntinginya N.E., Liyoyo A., Huglin B., Minja L.T., Wagnerberger L., Zumba T., Noreña I., Peter D.D., Beattie T., Makkan H., Sloan D.J., Te Brake L., Aarnoutse R.E., McHugh T.D., Wildner L., Schildkraut J., Aldana B.H., Phillips P.P.J., Hoelscher M., Svensson E.M., Heinrich N., PanACEA consortium. Cardiac safety of bedaquiline, delamanid and moxifloxacin co-administered with or without varying doses of sutezolid or delpazolid for the treatment of drug-susceptible TB // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2025. – Vol. 80, № 8. – P. 2305-2313. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf210>
6. Kwak N., Kim J.Y., Han A., Berry C., Beumont M., Tweed C., Crook A., Dheda K., Fabiane S., Fadeyi M.O., Foraida S., Gils T., Hoang T.T.T., Jham M.A., Murphy R.A., Nguyen B.H., Nguyen T.M.P., Nyang'wa B.T., Oelofse S., Hahn S., Yim J.J. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Eur Respir J*. – 2025. – Vol. 66, № 2. – P. 2500315. <https://doi.org/10.1183/13993003.00315-2025>
7. Michalska K., Lewandowska K., Mizera M., Bocian W., Palys B., Cielecka-Piontek J. Spectroscopic identification of intermediates and final products of the chiral pool synthesis of sutezolid // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – № 1217. – P. 128396.
8. Mudde S.E., Upton A.M., Lenaerts A., Bax H.I., De Steenwinkel J.E.M. Delamanid or pretomanid? A Solomonic judgement! // *J Antimicrob Chemother*. – 2022. – Vol. 77, № 4. – P. 880-902. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab505>
9. Negi A., Perveen S., Gupta R., Singh P.P., Sharma R. Unraveling Dilemmas and Lacunae in the Escalating Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Bedaquiline, Delamanid, and Pretomanid // *J Med Chem*. – 2024. – Vol. 67, № 4. – P. 2264-2286. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01892>. 093/cid/ciae388
10. Padmapriyadarsini C., Oswal V.S., Jain C.D., Mariappan M.V., Singla N., Kumar S., Daniel B.D., Dave J.D., Vadgama P., Ramraj B., Kant S., Bhatnagar A.K., Shanmugam S., Paul D., Bharathi J., Palav M., Shah N.V., Santhanakrishnan R., Dewan R.K., Shekh N., Rathinam P., Sisara A.B., Mankar S.D., Bajpai J., Mittal U., Chauhan S., Kumar R., Parmar M., Mattoo S.K., Jaju J., modified BPAL (mBPAL) Study Team. Effectiveness and Safety of Varying Doses of Linezolid With Bedaquiline and Pretomanid in Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Clin Infect Dis*. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1375-1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae388>
11. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094462>
12. Wallis R.S., Jakubiec W.M., Kumar V., Silvia A.M., Paige D., Dimitrova D., Li X., Ladutko L., Campbell S., Friedland G., Mitton-Fry M., Miller P.F. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers // *J Infect Dis*. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 745-751. <https://doi.org/10.1086/655471>
13. Zohaib Ali M., Dutt T.S., MacNeill A., Walz A., Pearce C., Lam H., Philp J.S., Patterson J., Henao-Tamayo M., Lee R., Liu J., Robertson G.T., Hickey A.J., Meibohm B., Gonzalez Juarrero M. A modified BPAL regimen for tuberculosis treatment replaces linezolid with inhaled spectinamides // *Elife*. – 2024. – № 13. – P. RP96190. <https://doi.org/10.7554/eLife.96190>
5. Koele S.E., Stoycheva K., Mtwewe C., Manyama C., Mpagama S., Mhimbira F., Wallis R., Ntinginya N.E., Liyoyo A., Huglin B., Minja L.T., Wagnerberger L., Zumba T., Noreña I., Peter D.D., Beattie T., Makkan H., Sloan D.J., Te Brake L., Aarnoutse R.E., McHugh T.D., Wildner L., Schildkraut J., Aldana B.H., Phillips P.P.J., Hoelscher M., Svensson E.M., Heinrich N., PanACEA consortium. Cardiac safety of bedaquiline, delamanid and moxifloxacin co-administered with or without varying doses of sutezolid or delpazolid for the treatment of drug-susceptible TB // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2025. – Vol. 80, № 8. – P. 2305-2313. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf210>
6. Kwak N., Kim J.Y., Han A., Berry C., Beumont M., Tweed C., Crook A., Dheda K., Fabiane S., Fadeyi M.O., Foraida S., Gils T., Hoang T.T.T., Jham M.A., Murphy R.A., Nguyen B.H., Nguyen T.M.P., Nyang'wa B.T., Oelofse S., Hahn S., Yim J.J. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Eur Respir J*. – 2025. – Vol. 66, № 2. – P. 2500315. <https://doi.org/10.1183/13993003.00315-2025>
7. Michalska K., Lewandowska K., Mizera M., Bocian W., Palys B., Cielecka-Piontek J. Spectroscopic identification of intermediates and final products of the chiral pool synthesis of sutezolid // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – № 1217. – P. 128396.
8. Mudde S.E., Upton A.M., Lenaerts A., Bax H.I., De Steenwinkel J.E.M. Delamanid or pretomanid? A Solomonic judgement! // *J Antimicrob Chemother*. – 2022. – Vol. 77, № 4. – P. 880-902. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab505>
9. Negi A., Perveen S., Gupta R., Singh P.P., Sharma R. Unraveling Dilemmas and Lacunae in the Escalating Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Bedaquiline, Delamanid, and Pretomanid // *J Med Chem*. – 2024. – Vol. 67, № 4. – P. 2264-2286. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01892>. 093/cid/ciae388
10. Padmapriyadarsini C., Oswal V.S., Jain C.D., Mariappan M.V., Singla N., Kumar S., Daniel B.D., Dave J.D., Vadgama P., Ramraj B., Kant S., Bhatnagar A.K., Shanmugam S., Paul D., Bharathi J., Palav M., Shah N.V., Santhanakrishnan R., Dewan R.K., Shekh N., Rathinam P., Sisara A.B., Mankar S.D., Bajpai J., Mittal U., Chauhan S., Kumar R., Parmar M., Mattoo S.K., Jaju J., modified BPAL (mBPAL) Study Team. Effectiveness and Safety of Varying Doses of Linezolid With Bedaquiline and Pretomanid in Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Clin Infect Dis*. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 1375-1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae388>
11. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094462>
12. Wallis R.S., Jakubiec W.M., Kumar V., Silvia A.M., Paige D., Dimitrova D., Li X., Ladutko L., Campbell S., Friedland G., Mitton-Fry M., Miller P.F. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers // *J Infect Dis*. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 745-751. <https://doi.org/10.1086/655471>
13. Zohaib Ali M., Dutt T.S., MacNeill A., Walz A., Pearce C., Lam H., Philp J.S., Patterson J., Henao-Tamayo M., Lee R., Liu J., Robertson G.T., Hickey A.J., Meibohm B., Gonzalez Juarrero M. A modified BPAL regimen for tuberculosis treatment replaces linezolid with inhaled spectinamides // *Elife*. – 2024. – № 13. – P. RP96190. <https://doi.org/10.7554/eLife.96190>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ.

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д.4, к. 2

Тел. +7 (495) 631-15-15

Можокина Галина Николаевна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции, в. н. с. лаборатории фармакологии и химиотерапии НИИНА

E-mail: mojokina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation 127473, Moscow, 4 Dostoevsky Street, Building 2

Tel.: +7 (495) 631-15-15

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection (NMRC PId); Leading Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Gause Institute of New Antibiotics

Email: mojokina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по науке

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

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

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

119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11

Тел. +7 (499) 246-99-80

Переверзева Элеонора Рафаиловна

Д. б. н., главный научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии

E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru

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

Язерян София Георгиевна

Аспирант лаборатории фармакологии и химиотерапии

E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru

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

Полозкова Василиса Антоновна

К. б. н., научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии.

E-mail: vasilisa2006@gmail.com

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

Щекотихин Андрей Егорович

Д. х. н., профессор РАН, директор

E-mail: shchekotikhin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6595-0811>

Anastasia G. Samoilova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

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

Gause Institute of New Antibiotics

11 Bolshaya Pirogovskaya St, Moscow, 119021, Russia

Tel. +7 (499) 246-99-80

Eleonora R. Pereverzeva

Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy

Email: pereverzeva-ella@yandex.ru

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

Sofia G. Yazeryan

Postgraduate student, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy

Email: sofiya.yazeryan@mail.ru

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

Vasilisa A. Polozkova

Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy

Email: vasilisa2006@gmail.com

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

Andrey E. Shchekotikhin

Doctor of Chemical Sciences,

Professor of the Russian Academy of Sciences,

Director of the Gause Institute of New Antibiotics

Email: shchekotikhin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6595-0811>

Поступила 01.04.2026

Submitted as of 01.04.2026