



Экспериментальное исследование органопротекторной активности некоторых пептидных препаратов в условиях интоксикации, спровоцированной комплексом основных противотуберкулёзных средств

Смирнов Н. А., Куликов С. В., Вольхин Н. Н., Крюкова П. Е., Вальмонт Д. Ю., Тауки А. Н.,
Фетисов Д. А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Для повышения эффективности химиотерапии туберкулёза в расчете на явление потенцирования приходится прибегать к длительному комбинированному назначению противотуберкулёзных средств из разных групп, что, помимо усиления основного противомикробного эффекта неизбежно потенцирует и ряд побочных эффектов, включая изолированное или сочетанное поражение паренхиматозных органов (печени, почек и поджелудочной железы). Для защиты этих органов перспективно задействовать малоисследованную органопротекторную активность достаточно безопасных средств, относящихся к группе пептидов.

Цель работы. На модифицированной модели полиорганной патологии, спровоцированной комплексом основных противотуберкулёзных средств, произвести сравнительную экспериментальную оценку гепато-, нефро- и панкреопротекторной активности 3-х препаратов пептидной структуры (глутоксима, даларгина, хорионического гонадотропина (ХГ)).

Материалы и методы. Эксперимент был поставлен на 100 белых крысах-самцах, разделённых на 5 групп по 20 особей. У животных опытных групп в течение 21 дня моделировали состояние полиорганной патологии, вызванной комбинацией противотуберкулёзных препаратов первого ряда (рифампицина и изониазида) в сочетании с хронической алкогольной интоксикацией, применённой для потенцирования органотоксичности. В качестве экспериментальной фармакотерапии применяли глутоксим, даларгин и ХГ. Анализируемыми параметрами эффективности был показатель выживаемости, а также результаты общего и биохимического анализов крови и данные гистологического исследования печени, почек и поджелудочной железы.

Результаты. Все исследуемые препараты проявили достаточно выраженный органопротекторный эффект, причём в отношении защиты печени средства составили следующий ряд: ХГ = глутоксим > даларгин; в отношении защиты почек: ХГ > глутоксим > даларгин; в отношении защиты поджелудочной железы: даларгин > ХГ > глутоксим.

Заключение. Результаты эксперимента подтвердили целесообразность задействования в комплексной противотуберкулёзной терапии органопротекторных свойств глутоксима и даларгина, а также свидетельствуют о перспективности применения ХГ по новому назначению в качестве универсального органопротектора для предупреждения органотоксичности основных противотуберкулёзных средств.

Ключевые слова: эксперимент; крысы; изониазид; рифампицин; глутоксим; даларгин; хорионический гонадотропин; гепатопротекция; нефропротекция; панкреопротекция

Для цитирования: Смирнов Н. А., Куликов С. В., Вольхин Н. Н., Крюкова П. Е., Вальмонт Д. Ю., Тауки А. Н., Фетисов Д. А. Экспериментальное исследование органопротекторной активности некоторых пептидных препаратов в условиях интоксикации, спровоцированной комплексом основных противотуберкулёзных средств. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2026;4(2):65-81. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0141>. EDN: VBSTJE.

Поступила: 15.04.2026. **В доработанном виде:** 20.05.2026. **Принята к печати:** 25.05.2026. **Опубликована:** 30.06.2026.

Experimental study of organ-protective activity of peptide drugs under intoxication induced by a combination of first-line antituberculosis agents

Nikolay A. Smirnov, Sergey V. Kulikov, Nikita N. Volkhin, Polina E. Kryukova, Diana Yu. Valmont, Ahmed N. Taouki, Dmitry A. Fetisov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Long-term combination chemotherapy for tuberculosis using multiple groups of antituberculosis drugs to enhance antimicrobial efficacy inevitably potentiates their toxic effects on the liver, kidneys, and pancreas. A promising strategy for protecting these organs is to employ the insufficiently explored organ-protective activity of relatively safe peptide agents.

Objective. To perform a comparative experimental evaluation of the hepato-, nephro- and pancreatoprotective activity of three peptide drugs (glutoxim, dalargin, and human chorionic gonadotropin) on a modified model of multiorgan pathology induced by a combination of first-line antituberculosis agents.

Materials and methods. The study was conducted on 100 male white rats divided into five groups of 20 animals. In the experimental groups, multiorgan pathology was modelled over 21 days by combined administration of isoniazid and rifampicin together with chronic alcohol intoxication as a factor potentiating organ toxicity. Glutoxim, dalargin, and human chorionic gonadotropin were used as experimental pharmacotherapy. Efficacy was assessed by survival rate, general and biochemical blood parameters, and histological examination of the liver, kidneys, and pancreas.

Results. All tested drugs exhibited a pronounced organ-protective effect. For liver protection the ranking was: human chorionic gonadotropin = glutoxim > dalargin; for kidney protection: human chorionic gonadotropin > glutoxim > dalargin; for pancreatic protection: dalargin > human chorionic gonadotropin > glutoxim.

Conclusion. The results support the feasibility of including glutoxim and dalargin in combined antituberculosis therapy to prevent drug-induced organ toxicity and highlight the promise of repurposing human chorionic gonadotropin as a universal organ-protective agent during treatment with first-line antituberculosis drugs.

Keywords: animal experimentation; rats; isoniazid; rifampicin; glutoxim; dalargin; human chorionic gonadotropin; hepatoprotective effect; nephroprotective effect; pancreatoprotective effect

For citation: Smirnov NA, Kulikov SV, Volkhin NN, Kryukova PE, Valmont DY, Taouki AN, Fetisov DA. Experimental study of organ-protective activity of peptide drugs under intoxication induced by a combination of first-line antituberculosis agents. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2026;4(2):65-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0141>. EDN: VBSTJE.

Received: 15.04.2026. Revision received: 20.05.2026. Accepted: 25.05.2026. Published: 30.06.2026.

Введение / Introduction

Туберкулёз до настоящего времени остаётся непобеждённой, опасной и широко распространённой инфекцией, имеющей статус социально значимого заболевания. Наличие у возбудителя туберкулёза особой кислотоустойчивой оболочки способно защищать микобактерии от различных повреждающих факторов внешней среды, иммунной системы, а также от большинства известных химиотерапевтических средств. Кроме того, для возбудителя туберкулёза характерно быстрое формирование лекарственной устойчивости, а к особенностям патогенеза относится изначальная склонность заболевания к хроническому течению [1]. Совокупность отмеченных факторов в соответствии с принципами химиотерапии предопределяет необходимость длительного применения для лечения туберкулёза комбинации из нескольких химиотерапевтических средств с разными механизмами действия в расчёте на эффект потенцирования.

По эффективности все противотуберкулёзные средства подразделяются на три ряда, причём наиболее рациональным при отсутствии противопоказаний и лекарственной устойчивости считается назначение комбинации из двух основных противотуберкулёзных препаратов первого ряда: антибиотика — рифампицина и синтетического средства из группы гидразидов изоникотиновой кислоты — изониазида. Отмеченное сочетание до сих пор считается наиболее предпочтительным вариантом химиотерапии туберкулёза, хотя из-за стремительного распространения множественной лекарственной устойчивости фтизиатрам почти в 50 % случаев приходится переходить на использование различных сочетаний резервных противотуберкулёзных средств второго ряда [2].

Во всех случаях длительной комбинированной химиотерапии помимо потенцирования основного противомикробного эффекта очень часто



происходит и супрааддитивное усиление побочных эффектов. Применительно к комбинации рифампицина и изониазид, помимо нейротоксичности, чаще всего регистрируется усиление повреждающего влияния этих средств на функцию и структуру печени. По данным некоторых авторов, частота поражения печени при длительном назначении комбинации основных противотуберкулёзных средств первого ряда может достигать 50 % случаев. На втором месте по частоте поражения паренхиматозных органов при проведении интенсивной противотуберкулёзной химиотерапии регистрируется нарушение функции почек [3, 4].

Начиная с последнего десятилетия XX века, стали чаще регистрироваться случаи лекарственных поражений поджелудочной железы. Лекарственная патология этого органа, спровоцированная применением основных противотуберкулёзных средств очень часто протекает под маской симптоматики со стороны других органов пищеварительной системы, и поэтому в официальной статистике в качестве побочного эффекта не всегда учитывается. Тем не менее, согласно некоторым клиницистам, лекарственное поражение поджелудочной железы, спровоцированное противотуберкулёжными средствами первого ряда в виде хронического панкреатита, может достигать 22,3 % от общего числа пациентов фтизиатрического профиля [5, 6].

Таким образом, по частоте органотоксичности при лечении туберкулёза на первом месте регистрируется лекарственное поражение печени, на втором — почек, на третьем — поджелудочной железы. При этом почти в половине случаев возникает сочетанное поражение этих органов. Следует отметить, что из-за специфичного характера органотоксичности компонентов наиболее широко используемой противотуберкулёзной лекарственной комбинации первого ряда роль основного или потенцирующего агента с точки зрения органотоксичности может изменяться в зависимости от вида паренхиматозного органа. В частности, в отношении печени и поджелудочной железы основную органотоксичность проявляет изониазид, а нефротоксичность обычно связывают с повреждающим побочным эффектом рифампицина [7].

Фармакологическая защита структуры и функции паренхиматозных органов, поврежденных вследствие различных причин, включая ятрогенный фактор, как правило, предполагает задействование специализированных групп препаратов с органопротекторным действием. Причём наиболее часто в практической медицине используются гепатопротекторы, в то время как для защиты почек и поджелудочной железы арсенал органопротекторных средств очень ограничен, что отчасти обусловлено более редкой частотой поражения

этих органов. При разработке новых органопротекторных средств, ориентированных на снижение органотоксичности противотуберкулёзных препаратов, следует учитывать, что длительная противотуберкулёзная химиотерапия в 80–90 % случаев осложняется сразу несколькими разновидностями побочных реакций, включая сочетанное поражение паренхиматозных органов [4]. В связи с этим крайне желательно, чтобы новые органопротекторы обладали максимально возможной универсальностью, проявляющейся в одновременной защитной активности в отношении структуры и функции печени, почек и поджелудочной железы.

Одним из наиболее перспективных и при этом безопасных способов дальнейшего совершенствования фармакологической защиты паренхиматозных органов от различных токсических воздействий, включая побочные эффекты туберкулостатических средств, является экспериментальное выявление новых эффективных органопротекторов среди препаратов пептидной структуры [8].

В настоящее время в практической фтизиатрии в качестве иммуномодулятора с дополнительной гепатопротекторной активностью достаточно широко применяется пептидный препарат глутоксим. При этом важно подчеркнуть, что гепатопротекторный эффект этого средства запатентован именно применительно к противодействию гепатотоксичности противотуберкулёзных препаратов [9]. Кроме того, имеются сообщения о нефропротективной активности глутоксима, которые базируются на данных клинических исследований, свидетельствующих о потенцировании этим средством терапевтического эффекта фозиноприла в отношении улучшения почечной гемодинамики в условиях диабетической нефропатии [10].

Представителем очень немногочисленной группы панкреопротекторных средств является пептидный препарат даларгин. В клинической практике это средство применяется в основном для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, панкреатитов и панкреанекроза. В сочетании с октреотидом даларгин запатентован для лечения острого панкреатита [11]. При этом ряд исследователей в своих публикациях делают предположения о более широких возможностях применения этого синтетического аналога эндогенных опиатов. Однако сообщений об успешных попытках использования этого средства в качестве гепато- или нефропротектора в доступной научной литературе обнаружить не удалось.

Наиболее перспективным и при этом наиболее универсальным органопротектором пептидной природы, скорее всего, может считаться хорионический гонадотропин (ХГ). Из-за структурного сходства с лютеинизирующим гормоном гипофиза (ЛГ)

препарат ХГ в практической медицине используют в основном в качестве заменителя ЛГ для лечения половых расстройств и проведения процедуры ЭКО. Однако, стоит обратить внимание на пока практически не используемую в клинике уникальную способность ХГ к стимуляции регенерации различных органов и тканей. Одним из первых исследователей этой уникальной активности ХГ является профессор из Нижнего Новгорода *Солопаева И. М.* Первоначально под её руководством проводились эксперименты и патентовались результаты исследований, свидетельствующие о способности ХГ к стимуляции регенерации печени [12], а затем была сформулирована более глобальная концепция о роли ХГ в качестве важнейшего гуморального фактора, стимулирующего рост, дифференцировку и регенерацию различных органов и тканей человека [13]. В 2011 году, на основании результатов углубленных гистохимических исследований, проведенных в США и Канаде, была доказана и запатентована способность ХГ к ускорению регенерации печени и почек, реализуемая через прямую стимуляцию стволовых полипотентных клеток [14]. Приоритетные экспериментальные исследования органопротекторной активности ХГ и других отмеченных пептидов в отношении одновременной защиты структуры и функции печени, почек и поджелудочной железы от токсического воздействия противотуберкулёзных средств первого ряда в течение 3-х предшествующих лет были проведены членами нашего авторского коллектива. Промежуточные результаты этих экспериментов публиковались исключительно в виде тезисов [15, 16]. Завершение экспериментальных работ в обозначенном направлении позволило нашему коллективу представить результаты этих исследований в данной статье в более развёрнутом и обобщенном виде.

Цель / Objective

На модифицированной модели полиорганной патологии, спровоцированной комплексом основных противотуберкулёзных средств, произвести сравнительную экспериментальную оценку гепато-, нефро- и панкреопротекторной активности 3-х препаратов пептидной структуры (глутоксима, даларгина, хорионического гонадотропина).

Материалы и методы / Materials and methods

Для экспериментальной оценки органопротекторной активности лекарственных средств в условиях применения противотуберкулёзных препаратов первого ряда чаще всего используется модель повреждения печени, предложенная в 1989 году *Сливкой Ю. И.*, предполагающая двухнедельное введение лабораторным крысам комбинации изониазида, рифампицина и пиразинамида [17]. В ходе

предварительных исследований при попытках точного воспроизведения этой модели мы неоднократно сталкивались с ситуацией почти полного отсутствия морфологического подтверждения поражения печени у подопытных крыс, что, согласно исследованиям *Можокиной Г. Н.* [18], могло быть объяснено неоднозначным влиянием пола, возраста и генетических особенностей задействованных лабораторных крыс в отношении фармакокинетики изониазида. В связи с этим, для проведения данного эксперимента было решено усилить повреждающее влияние отмеченного способа моделирования токсического гепатита с возможным распространением органотоксичного влияния на почки и поджелудочную железу. Применённая нами модификация отмеченного известного способа моделирования патологии заключалась в двухкратном увеличении дозировки изониазида, увеличении срока воздействия до 3 недель, а также в замене пиразинамида на этанол, задействованного в качестве фактора потенцирующего органотоксичность. При этом были приняты во внимание известные факты о потенцировании алкоголем токсичности изониазида [19], а также опыт других исследователей, уже применявших ранее этанол для потенцирования в эксперименте на крысах органо-токсического воздействия на печень со стороны резервных противотуберкулёзных средств [20].

Объектом исследования в данном эксперименте послужили 100 белых крыс-самцов, массой 230–250 г, из которых 20 животных были интактными, а остальные 80 особей были разделены на 4 опытных группы и в течение трёх недель внутрибрюшинно получали изониазид в дозировке 100 мг/кг, рифампицин 125 мг/кг, а также внутрибрюшинно 25 % раствор этанола в дозировке 3 г/кг. В качестве экспериментальной фармакотерапии животные первой опытной группы получали глутоксим в дозировке 40 мг/кг, во второй группе — даларгин 0,15 мг/кг, в третьей группе — ХГ 500 МЕ/кг. Четвёртая группа опытных крыс была контрольной и получала инъекции изотонического раствора хлорида натрия. Все препараты вводились ежедневно подкожно в объёме 0,1 мл на 100 г. Все животные, задействованные в эксперименте, содержались в помещении вивария при температуре воздуха 22–24°C, световом режиме: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Они получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе с соблюдением всех правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, в соответствии с действующими «Правилами лабораторной практики» и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». На момент начала



выполнения эксперимента все животные были здоровыми, изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования не выявлено. Наблюдение за животными, включая ежедневный учет летальности подопытных крыс, проводилось в течение трёх недель. На 22-й день опыта всех интактных крыс, а также выживших опытных животных умерщвляли путём обескровливания под прикрытием ветеринарного препарата «Золетил». В момент эвтаназии у лабораторных крыс отбиралась кровь из сонной артерии для проведения общего и биохимического анализа, осуществлявшегося в специализированной ветеринарной лаборатории «ВетЮнион» (г. Москва).

По результатам общего и биохимического анализов крови производилась оценка функционального состояния паренхиматозных органов. Функциональное состояние печени оценивали по ряду стандартизированных биохимических показателей крови, которые объединялись по функциональным группам: маркеры цитолиза гепатоцитов (активность аспартаттрансаминазы — АСТ, аланин-трансаминазы — АЛТ и лактатдегидрогеназы — ЛДГ), показатели синтетической активности и белкового обмена (сывороточная холинэстераза — ХЭ, альбумины), липидного обмена (содержание триглицеридов, общего холестерина, в также холестерина липопротеидов низкой плотности — ХС ЛПНП и холестерина липопротеидов высокой плотности — ХС ЛПВП), дезинтоксикационной функции печени (прямой билирубин) и уровень холестаза (активность щелочной фосфатазы — ЩФ и ГГТ — гамма-глутамилтрансферазы, уровень общего билирубина). Функциональное состояние почек оценивали по показателям выделительной функции (уровень в крови креатинина и мочевины) и интенсивности синтеза почечного эритропоэтина (количество эритроцитов и гемоглобина). Функциональным показателем деятельности эндокринной части поджелудочной железы был уровень глюкозы крови, а о деятельности экзокринного отдела этого органа судили по активности в крови липазы и альфа-амилазы панкреатической.

Для осуществления морфологических исследований у всех животных производили забор образцов ткани печени, почек и поджелудочной железы. Кусочки тканей толщиной 1/0,5 см вырезали из различных участков указанных органов. Взятый материал для исследования фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезжировали в спиртах и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по Масону на коллагеновые волокна и фукселином по Харту на эластические волокна. Стереометрическое исследование печени, почек и поджелудочной железы проводили для определения соотношений различных тканевых компонентов этих органов. С помощью

метода точечного счета в печени определяли удельную площадь гепатоцитов, синусоидов и стромы, в почках выявляли удельную площадь почечных телец, канальцев и стромы, а в поджелудочной железе — ацинусов, островков Лангерганса и стромы. Количество точек, попавших на определенный тканевой компонент, приравнивалось к процентному содержанию его в общей структуре указанных органов, принятой за 100 %. Цифровой материал обрабатывали с помощью программы STATISTICA (версия 6) с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой для множественных сравнений. Цифровые данные проверяли на нормальность распределения. Результаты считали достоверными, если ошибка средней не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты / Results

Примененная методика моделирования исследуемой патологии с задействованием повышенных дозировок основных противотуберкулёзных средств в сочетании с алкоголем оказалась очень токсичной и сопровождалась в контроле гибелью 70 % животных. Применение исследуемых препаратов позволило существенно повысить выживаемость подопытных крыс, что свидетельствовало о наличии у этих средств достаточно выраженной антиоксидантной активности. В частности, применение далагина повышало выживаемость по сравнению с контролем в 1,7 раза, а назначение глутоксима и ХГ способствовало повышению этого показателя в 2,2 и 2,3 раза соответственно (рис. 1).

Согласно результатам биохимического анализа крови трехнедельное воздействие комбинации изониазида, рифампицина и этанола провоцировало у подопытных крыс серьезные функциональные нарушения со стороны всех трёх исследуемых органов, но сильнее всего ожидаемо страдала печень. В частности, анализ динамики активностей цитолитических ферментов в крови показал, что на фоне смоделированной патологии отмечалось достоверное повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ на 148, 66 и 172 % соответственно (табл. 1). Повышению активностей цитолитических ферментов в крови полноценно препятствовало только глутоксим, в то время как лечебная эффективность ХГ и далагина была выражена в меньшей степени.

Важно отметить, что синтез альбуминов и сывороточной холинэстеразы (ХЭ) осуществляется только в печени. У контрольных крыс 21-дневная смоделированная патология вызывала в крови достоверное снижение уровня альбуминов на 46 %, а активности ХЭ на 37 %, что чётко свидетельствует о нарушении белкового синтеза в гепатоцитах (табл. 2). Из примененных препаратов только введение глутоксима нормализовало часть нарушенных показателей.

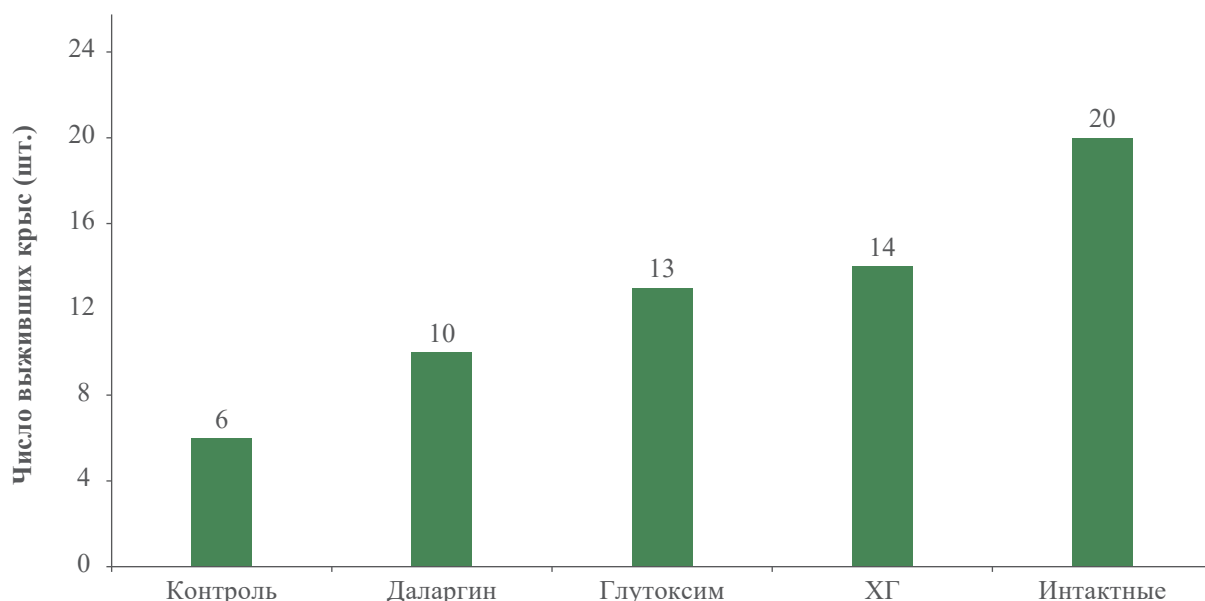


Рис. 1. Влияние экспериментальной фармакотерапии на выживаемость подопытных крыс при 3-х недельной интоксикации туберкулостатиками в сочетании с алкоголем.

Fig. 1. The influence of experimental pharmacotherapy on the survival of experimental rats during 3-week intoxication with tuberculostatics in combination with alcohol.

Таблица 1. Влияние экспериментальной фармакотерапии на активность индикаторных цитолитических ферментов Table 1. The influence of experimental pharmacotherapy on the activity of indicator cytolitic enzymes			
Экспериментальная группа	АЛТ (ЕД/л)	АСТ (ЕД/л)	ЛДГ (ЕД/л)
Интактные	66,3±5,6	139,4±9,8	1065,6±121,6
Контроль	189,4±14,3*	231,5±20,1*	2901,8±196,9*
Глутоксим	87,5±7,1**	115,5±12,7**	1384,8±106,7**
Даларгин	112,5±14,0*/**	178,6±16,8**	1802,4±177,6*/**
ХГ	108,0±12,3*/**	156,2±13,3**	1663,5±150,2*/**

Примечания: * – достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** – достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Notes: * – significant difference compared to intact ($p < 0.05$); ** – significant difference compared to control ($p < 0.05$).

Таблица 2. Влияние исследуемых препаратов на белковосинтетическую функцию печени Table 2. The effect of the studied drugs on the protein-synthetic function of the liver		
Экспериментальная группа	Активность ХЭ (ЕД/л)	Содержание альбумина (ЕД/л)
Интактные	330,4±35,1	35,50±3,11
Контроль	178,6±19,3*	22,20±2,44*
Глутоксим	357,5±37,1**	24,83±3,02*
Даларгин	198,1±18,3*	25,12±2,20*
ХГ	201,6±21,8*	26,04±3,10*

Примечания: * – достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** – достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Notes: * – significant difference compared to intact ($p < 0.05$); ** – significant difference compared to control ($p < 0.05$).

Смоделированная интоксикация вызывала у контрольных животных повышение активности ЩФ и ГГТ в 3,86 и 7,05 раз по сравнению с интактными крысами, что свидетельствовало о провокации

выраженного холестаза (табл. 3). Кроме того, был зафиксирован резкий подъём концентрации общего и прямого билирубина в 10,21 и 15,08 раз, что подтверждало развития холестаза и свидетельствовало



об интенсивном воспалительном процессе и гибели гепатоцитов. Курсовое применение исследуемых средств существенно снижало интенсивность воспаления, причём наиболее эффективными оказались ХГ и глутоксим.

Согласно результатам общего и биохимического анализов крови помимо печени смоделированная

патология провоцировала у лабораторных крыс выраженные нарушения со стороны функции почек. У контрольных животных это проявлялось достоверным ростом концентрации мочевины и креатинина крови на 100 и 55 %, свидетельствующим о нарушении выделительной функции почек и провокации воспаления в этом органе (табл. 4).

Таблица 3. Влияние исследуемых препаратов на изменение показателей сыворотки крови, отражающих интенсивность холестаза и воспалительного повреждения клеток печени

Table 3. The effect of the studied drugs on changes in blood serum parameters reflecting the intensity of cholestasis and inflammatory damage to liver cells

Экспериментальная группа	ЩФ (ЕД/л)	ГГТ (ЕД/л)	Билирубин общий (Мкм/л)	Билирубин прямой (Мкм/л)
Интактные	7,64±0,63	2,1±0,2	2,14±0,22	1,20±0,12
Контроль	29,45±1,46*	14,8±0,9*	21,84±1,96*	18,1±1,91*
Глутоксим	22,67±1,82*/**	13,5±0,9*	6,32±0,62*/**	3,47±0,42*/**
Даларгин	27,08±1,38*	12,6±1,0*	9,41±1,60*/**	6,30±0,60*/**
ХГ	22,52±1,44*/**	10,2±0,9*/**	6,85±1,02*/**	4,22±0,51*/**

Примечания: * — достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** — достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Notes: * — significant difference compared to intact ($p < 0,05$); ** — significant difference compared to control ($p < 0,05$).

Таблица 4. Влияние исследуемых препаратов на функциональное состояние почек

Table 4. The influence of the studied drugs on the indicators of the functional state of the kidneys

Экспериментальная группа	Мочевина (мкмоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Эритроциты ($10^{12}/л$)	Гемоглобин (г/л)
Интактные	7,71±0,88	53,15±3,45	7,18±0,62	138,5±8,80
Контроль	15,43±1,14*	82,22±6,05*	4,14±0,80*	88,6±9,11*
Глутоксим	10,72±0,92**	64,72±3,96**	5,21±0,56*	101,0±15,45*
Даларгин	11,45±1,06*/**	73,84±5,20*	5,60±0,52*	106,6±10,7*
ХГ	8,64±0,76**	57,58±5,81**	6,19±0,59**	128,5±10,65**

Примечания: * — достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** — достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Notes: * — significant difference compared to intact ($p < 0,05$); ** — significant difference compared to control ($p < 0,05$).

Кроме того, интоксикация туберкулостатиками в сочетании с воздействием алкоголя вызывала нарушение в почках синтеза эритропоэтина, что проявилось в снижении в общем анализе крови количества эритроцитов и концентрации гемоглобина, которые снизились у контрольных животных на 42 и 36 % соответственно. Способность к эффективной нормализации показателей красной крови, зависящих от уровня эритропоэтина удалось проявить только ХГ. Этот же препарат наиболее эффективно способствовал нормализации уровня мочевины и креатинина, хотя глутоксим и отчасти даларгин также вызывали достоверно значимые положительные сдвиги в отношении этих показателей, характеризующих выделительную функцию почек.

Воздействие смоделированной патологии негативно отразилось и на функционировании поджелудочной железы. При этом страдал как эндокринный, так и экзокринный отделы этого органа, что у контрольных животных выразилось в повышении глюкозы крови на 66 %, а также в угнетении активностей амилазы и липазы на 24 и 54 % соответственно (табл. 5). Достоверной органопротекторной активностью в отношении защиты функций поджелудочной железы обладали ХГ и даларгин, причём эффективность последнего препарата проявилась более отчетливо, хотя активность липазы даларгин не восстанавливал, что согласуется с данными некоторых клиницистов, исследовавших особенности цитопротекторного эффекта этого средства при проведении лечения постгастрорезекционного панкреатита [21].

Таблица 5. Влияние исследуемых препаратов на функциональное состояния поджелудочной железы
Table 5. The effect of the studied drugs on the functional state of the pancreas

Экспериментальная группа	Глюкоза (ммоль/л)	Альфа-амилаза панкреатическая (Ед/л)	Липаза (Ед/л)
Интактные	5,75±0,40	1718,8±56,0	208,0±15,6
Контроль	9,55±0,86*	1312,4±51,0*	94,8±7,6*
Глутоксим	8,25±1,04*	1343,2±68,3*	122,0±10,9*
Даларгин	5,93±0,67**	1591,1±77,8**	104,2±17,1*
ХГ	6,78±0,70**	1535,2±64,4**	180,0±20,3**

Примечания: * — достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** — достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Notes: * — significant difference compared to intact ($p < 0.05$); ** — significant difference compared to control ($p < 0.05$).

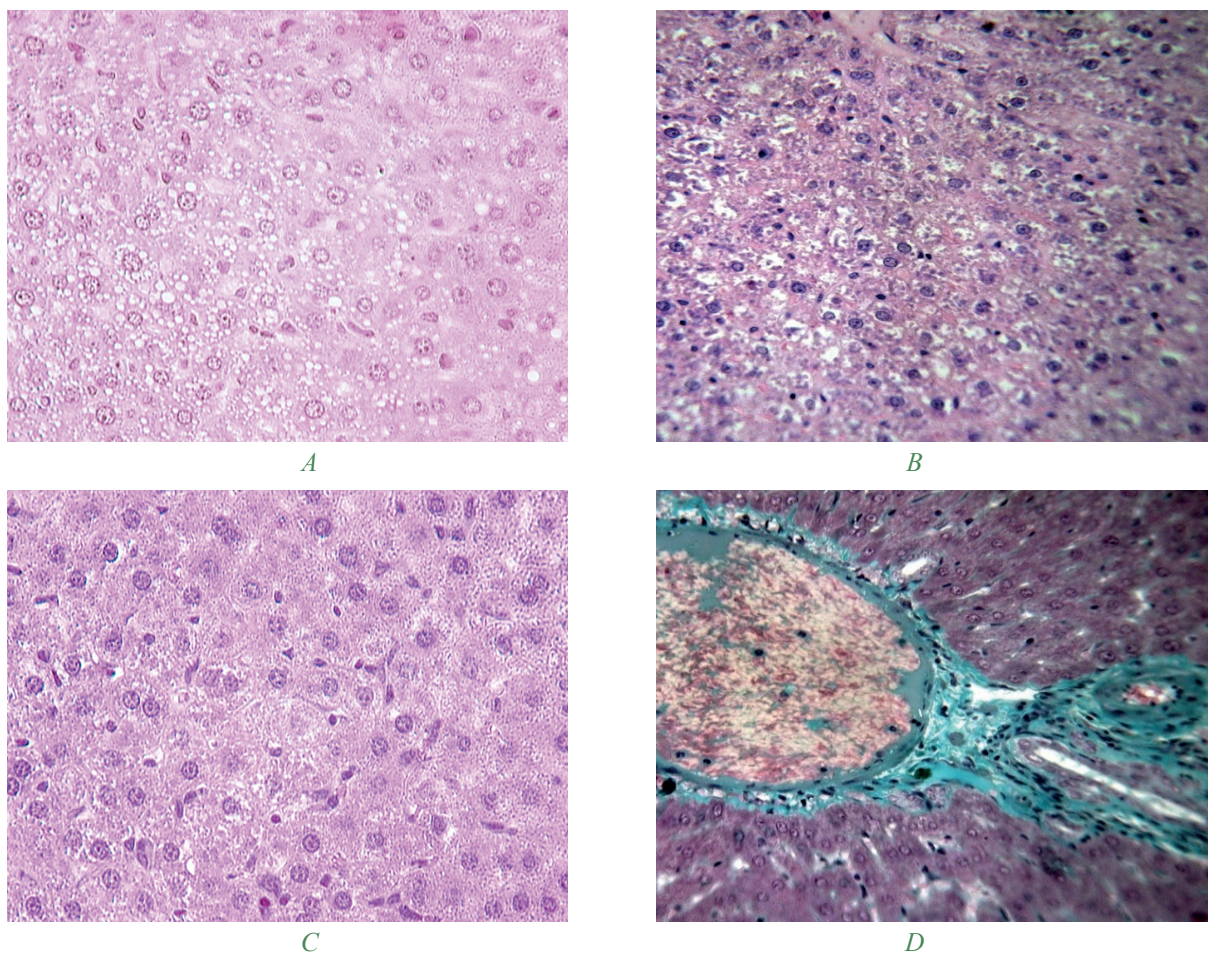


Рис. 2. Структурные изменения печени в контроле (А), при применении даларгина (В), глутоксима (С) и ХГ (D) Окраска гематоксилин-эозином (А, В, С) и по Массону (D) с использованием бриллиантового зелёного, (x200 — А, С, D; x160 — D). А — крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. В — очаговая белковая гидropическая дистрофия гепатоцитов. С — нормальная структура печени, отсутствие дистрофических изменений в гепатоцитах. D — портальный тракт с полнокровием ветви воротной вены, без воспалительной инфильтрации; гепатоциты — без дистрофических изменений.

Fig. 2. Structural changes in the liver in the control (A), after treatment with dalarargin (B), glutoxim (C), and hCG (D) Hematoxylin and eosin (A, B, C) and Mason's (D) staining using brilliant green (x200 — A, C, D; x160 — D). A — large droplet fatty degeneration of hepatocytes. B — focal proteinaceous hydropic degeneration of hepatocytes. C — normal liver structure, no degenerative changes in hepatocytes. D — portal tract with plethora of the portal vein branch, without inflammatory infiltration; hepatocytes — without degenerative changes.



Гистологическое исследование ткани печени контрольных крыс показало, что смоделированная патология провоцировала в этом органе грубые альтернативные и воспалительные изменения, которые выражались в развитии дискомплексации печёночных балок, диффузной гидропической и баллонной белковой, а также крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов (рис. 2, А). В расширенных портальных трактах определялась выраженная воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, но, при этом, не распространяющаяся в дольки, что указывает на наличие межлочечкового гепатита низкой степени активности. Лечение даларгином приводило к частичному сохранению гистоархитектоники печени, хотя, в отдельных дольках, всё ещё наблюдалась дискомплексация трабекул. В печёночных клетках отмечалась морфологическая картина очаговой белковой гидропической дистрофии (рис. 2, В), а в строме — проявления межлочечкового гепатита, как и в контрольной серии. Фармакотерапия глутоксимом приводила к нормализации структуры органа с сохранением балочного строения. В отдельных гепатоцитах всё ещё сохранялась картина гидропической белковой дистрофии, но подавляющее большинство клеток не имело дистрофических изменений (рис. 2, С). В портальных трактах определялись не диффузные, а рассеянные, скудные лимфоцитарные инфильтраты, т. е. межлочечковое воспаление, по сравнению с контрольной серией, было выражено значительно меньше. Применение у крыс в качестве фармакотерапии ХГ

приводило к полному восстановлению структуры печени без дистрофических изменений (рис. 2, D). Значительная часть портальной стромы не имела воспалительной инфильтрации, лишь изредка в ней определялись небольшие скопления лимфоцитов, т. е. межлочечковое воспаление присутствовало в минимальной степени, по сравнению с контрольной серией.

Стереометрическое исследование печени в контрольной серии показало (рис. 3), что удельная площадь, занимаемая гепатоцитами, по сравнению с интактной серией, уменьшалась в 1,2 раза ($p=0,05$), а площадь синусоидов и стромы, наоборот, увеличилась в 1,1 раза ($p=0,05$), что количественно отражает развитие повреждения и межлочечкового воспаления. При лечении даларгином, удельная площадь гепатоцитов, синусоидов и стромы, по сравнению с контрольной серией, менялись недостоверно. При проведении стереометрии в серии с глутоксимом удалось установить, что удельная площадь гепатоцитов, по сравнению с контрольной серией, увеличивалась в 1,1 раза ($p=0,05$), синусоидов менялась недостоверно, а площадь, занимаемая стромой уменьшалась в 1,4 раза ($p=0,001$), что объективно отражает уменьшение воспалительной реакции. Стереометрическое исследование в серии с ХГ показало, что удельная площадь гепатоцитов, по сравнению с контрольной серией, увеличивалась в 1,1 раза ($p=0,05$), синусоидов менялась недостоверно, а площадь, занимаемая стромой уменьшалась в 1,4 раза ($p=0,001$), также как и в серии с глутоксимом.

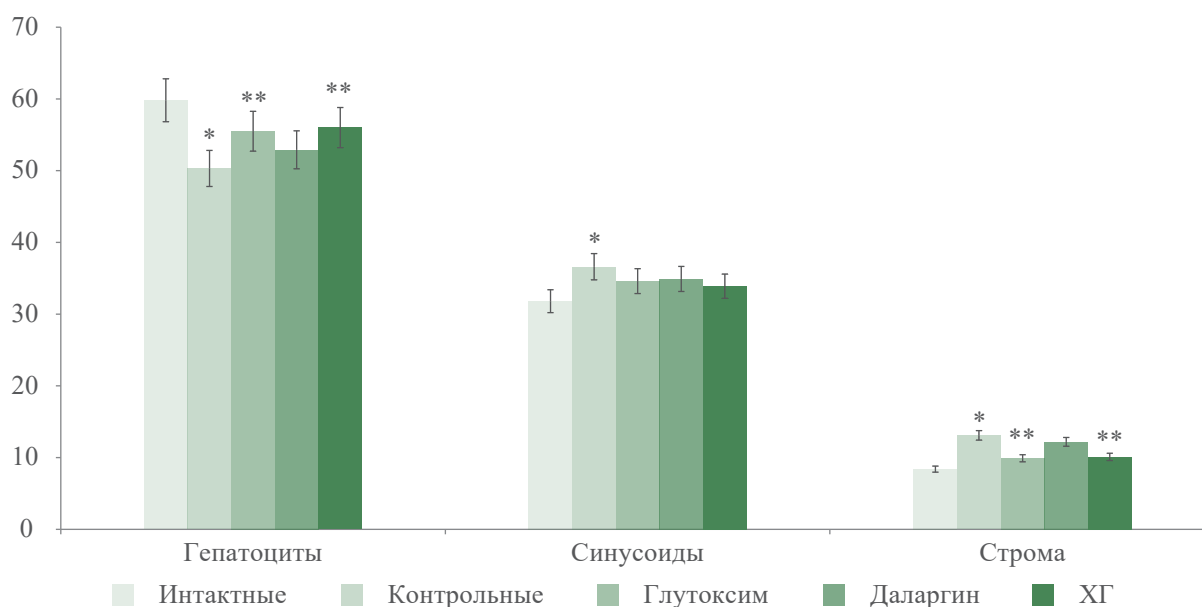


Рис. 3. Влияние экспериментальной фармакотерапии на стереометрию ткани печени

Примечания: * — достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** — достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Fig. 3. The influence of experimental pharmacotherapy on the stereometry of liver tissue

Notes: * — significant difference compared to intact ($p < 0.05$); ** — significant difference compared to control ($p < 0.05$).

При гистологическом исследовании почек животных контрольной серии клетки эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев находились в состоянии белковой гидропической, гиалиново-капельной дистрофии и коагуляционного некроза, по сравнению с интактной группой животных (рис. 4, А). Просветы канальцев были резко расширены и заполнены эозинофильным белковым и некротическим материалом (рис. 4, А), гиалиновыми цилиндрами, а также базофильными отложениями

известии со скоплениями сегментоядерных нейтрофилов. Кроме того, в почечной ткани выявлялся гломерулосклероз и склероз стромы, в которой также определялась диффузная воспалительная лимфоцитарная инфильтрация (межуточный нефрит). Клубочки выглядели нормальными. При использовании даларгина тубулярный аппарат почек соответствовал структурным изменениям контрольной серии. Это выражалось в том, что эпителиоциты главных отделов нефрона находились в состоянии

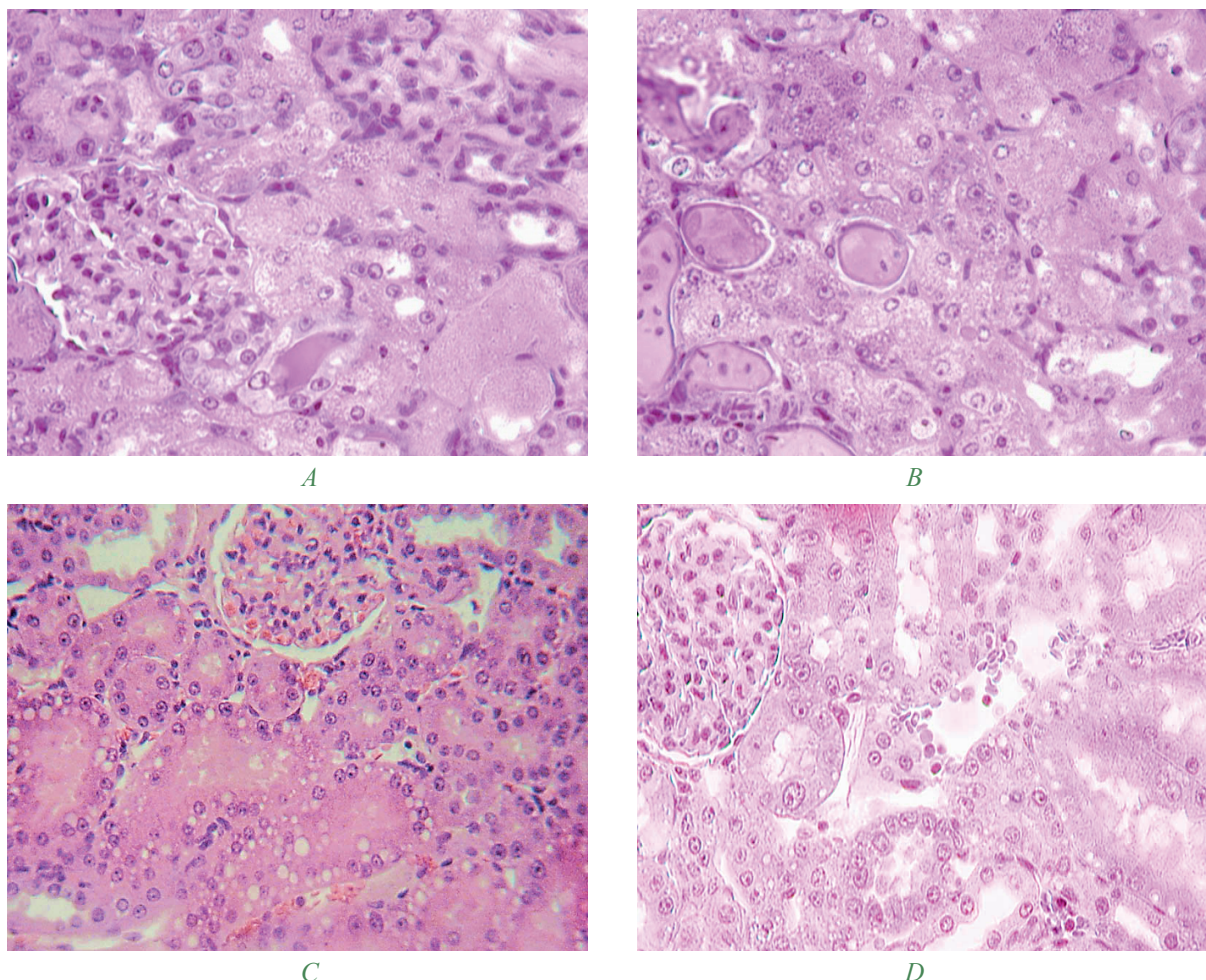


Рис. 4. Структурные изменения почек в контроле (А), при применении даларгина (В), глутоксима (С) и ХГ (D) Окраска гематоксилин-эозином, (x200 — А, В, D; x160 — С). А — гидропическая и гиалиново-капельная дистрофия эпителия извитых канальцев с переходом в некроз (кариолизис), просветы канальцев переполнены белковым эозинофильным материалом; клубочек — неизменен. В — гидропическая и гиалиново-капельная дистрофия эпителия извитых канальцев с переходом в некроз (кариолизис), просветы канальцев переполнены белковым эозинофильным материалом. С, D — гидропическая дистрофия отдельных клеток эпителия извитых канальцев, клубочки — неизменённые.

Fig. 4. Structural changes in the kidneys in the control (A), after treatment with dalargin (B), glutoxim (C), and hCG (D) Hematoxylin and eosin staining (200x — A, B, D; 160x — C). A — hydropic and hyaline droplet degeneration of the epithelium of convoluted tubules with transition to necrosis (karyolysis), the tubular lumens are filled with proteinaceous eosinophilic material; the glomerulus is unchanged. B — hydropic and hyaline droplet degeneration of the epithelium of convoluted tubules with transition to necrosis (karyolysis), the tubular lumens are filled with proteinaceous eosinophilic material. C, D — hydropic degeneration of individual cells of the epithelium of convoluted tubules, the glomeruli are unchanged.

гиалиново-капельной и гидропической дистрофии с некрозом отдельных клеток (рис. 3, В). Строма почек коркового и мозгового слоев характеризовалась сохранением межуточного воспаления. Клубочки также не изменялись. При лечении глутоксимом эпителиоциты проксимальных и дистальных извитых канальцев находились в состоянии гидропической дистрофии с вакуолизацией цитоплазмы (рис. 4, С). Кроме того, в данной серии, гиалиново-капельной дистрофии и некроза, обнаружено не было. В строме почек обнаруживались очаговые лимфоцитарные инфильтраты, но диффузной инфильтрации отмечено не было. Лечение с применением ХГ приводило к практически полной нормализации структуры почек. В клетках эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев не выявлялась гиалиново-капельная дистрофия, а также признаки коагуляционного некроза. Однако, гидропическая дистрофия всё же выявлялась в отдельных эпителиоцитах (рис. 4, D). В строме почек встречались редкие и небольших размеров скопления лимфоцитов.

Стереометрическое исследование почечной ткани в контрольной группе показало, что удельная площадь почечных телец, по сравнению с интактными животными, уменьшалась в 1,4 раза ($p=0,001$), а площадь, занимаемая канальцами, менялась недостоверно (рис. 5). При этом площадь стромы увеличивалась в 1,3 раза ($p=0,001$), объективно подтверждая развитие выраженного межуточного воспаления и склероза. Лечение даларгином сопровождалось тем, что удельная площадь тканевых структур почек, также как и в отношении печени, менялись недостоверно. Стереометрическое исследование в группе с глутоксимом показало, что удельная площадь почечных телец и канальцев менялась недостоверно, а площадь стромы канальцев уменьшалась в 1,2 раза ($p=0,05$). В группе с ХГ удельная площадь почечных телец увеличивалась в 1,3 раза ($p=0,001$), канальцев уменьшалась, но изменения носили недостоверный характер, при этом, площадь стромы уменьшалась в 1,3 раза ($p=0,001$).

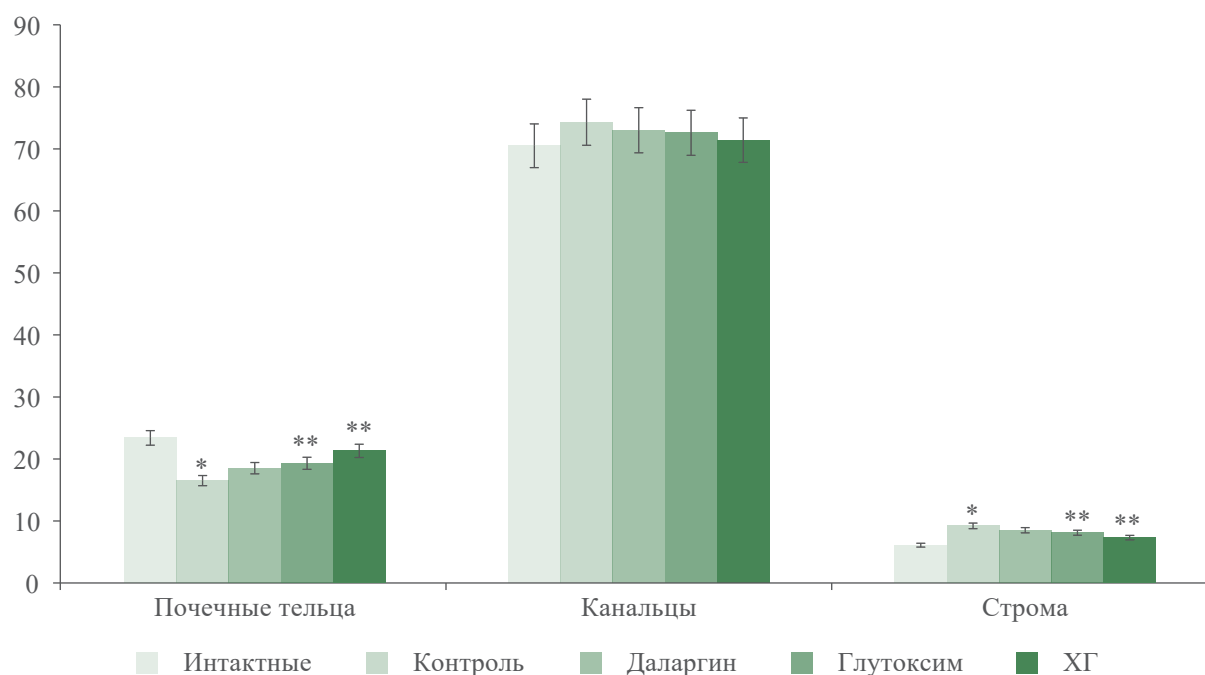


Рис. 5. Влияние экспериментальной фармакотерапии на стереометрию ткани почек

Примечания: * — достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$); ** — достоверная разница по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Fig. 5. The effect of experimental pharmacotherapy on renal tissue stereometry

Notes: * — significant difference compared to intact ($p < 0.05$); ** — significant difference compared to control ($p < 0.05$).

При гистологическом исследовании поджелудочной железы контрольных крыс было отмечено, что большинство островков Лангерганса подвергались атрофии и склерозу, а отдельные островки были гипертрофированы. Выявлялись очаговые некротические изменения ацинусов с вовлечением

в процесс междольковой и перипанкреатической клетчатки (рис. 6, А). При фармакотерапии даларгином, в отличие от гистологической картины в печени и почках, в поджелудочной железе отмечалось нормализация структуры. Так, в дольках не выявлялись деструктивные изменения в ацинусах

и отсутствовало реактивное воспаление. Островки Лангерганса имели различную форму и размеры, сохранялся сегментарный склероз междольковой стромы (рис. 6, В). Междольковая и внутридольковая стромы были инфильтрированы единичными лимфоцитами, что указывало на значительное уменьшение степени межуточного воспаления в органе. При использовании глутоксима в поджелудочной железе подопытных животных структурные изменения не отличались от контрольных. В частности, островки Лангерганса уменьшались в размерах, просветы ацинусов расширялись и заполнялись секретом. В дольках отмечались

некротические изменения (рис. 6, С). Внутридольковая и междольковая стромы поджелудочной железы были увеличены, диффузно инфильтрированы лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, а также в ней наблюдалось разрастание грубоволокнистой соединительной ткани. Лечение ХГ в поджелудочной железе крыс сопровождалось нормальными размерами островков Лангерганса, отсутствием некротических изменений в дольках, просветы ацинусов имели обычный вид. Внутридольковая и междольковая стромы поджелудочной железы были несколько увеличены, умеренно инфильтрированы лимфоцитами (рис. 6, D).

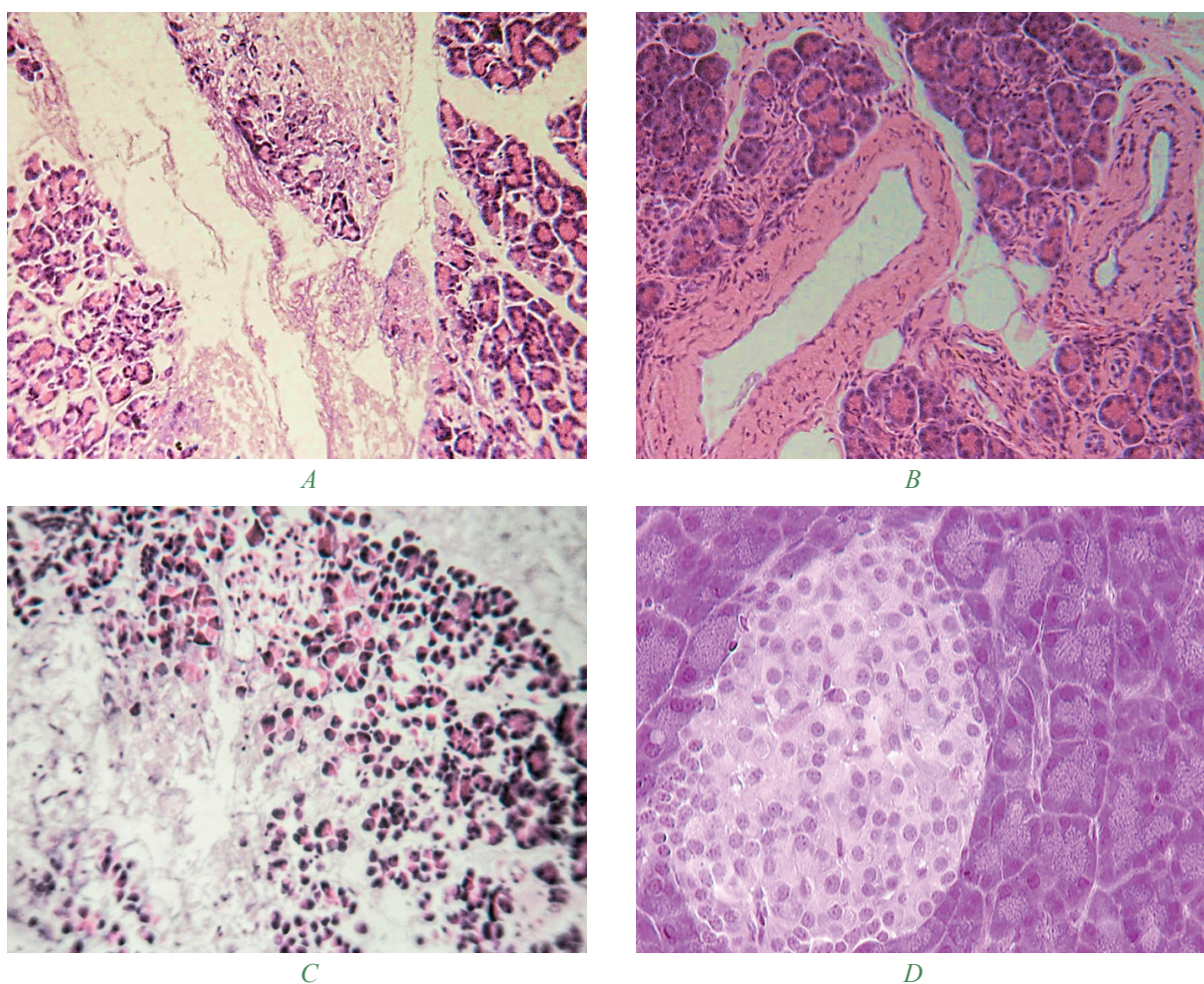


Рис. 6. Структурные изменения поджелудочной железы в контроле (А), при применении даларгина (В), глутоксима (С) и ХГ (D)

Окраска гематоксин-эозином, (x160 — А, В, С; x200 — D). А — некрозы долек с ацинусами и междольковой стромы. В — умеренная лимфоцитарная инфильтрация междольковой стромы и склероз. С — некрозы долек с ацинусами и междольковой стромы. D — нормальная структура железы и островком Лангерганса и неизменными ацинусами.

Fig. 6. Structural changes in the pancreas in the control (A), with the use of dalargin (B), glutoxim (C) and hCG (D) Hematoxylin and eosin staining (x160 — A, B, C; x200 — D). A — necrosis of lobules with acini and interlobular stroma. B — moderate lymphocytic infiltration of interlobular stroma and sclerosis. C — necrosis of lobules with acini and interlobular stroma. D — normal structure of the gland with the islets of Langerhans and unchanged acini.

По результатам стереометрии тканевых структур поджелудочной железы (рис. 7) в контрольной серии удалось установить, что удельная площадь островков Лангерганса уменьшалась в 1,3 раза ($p=0,05$), а площадь, занимаемая стромой возрастала в 1,3 раза ($p=0,05$), отражая также развитие воспалительной реакции в интерстиции. Удельная площадь ацинусов менялась недостоверно, по сравнению с интактными животными. В группе с даларгином удельная площадь островков Лангерганса увеличивалась в 1,7 раза ($p=0,001$), а площадь, занимаемая стромой, уменьшалась в 1,5 раза ($p=0,001$),

что отражает уменьшение воспалительной реакции и восстановление структуры органа. При этом удельная площадь ацинусов менялась недостоверно. Лечение глутоксимом приводило к тому, что удельная площадь островков Лангерганса и ацинарного аппарата менялась недостоверно, а площадь стромы уменьшалась в 1,2 раза ($p=0,05$), по сравнению с контрольной серией. В группе с ХГ удельная площадь островков Лангерганса увеличивалась в 1,4 раза ($p=0,001$), площадь стромы уменьшалась в 1,2 раза ($p=0,05$), а площадь ацинусов менялась недостоверно, по сравнению с контрольной серией.

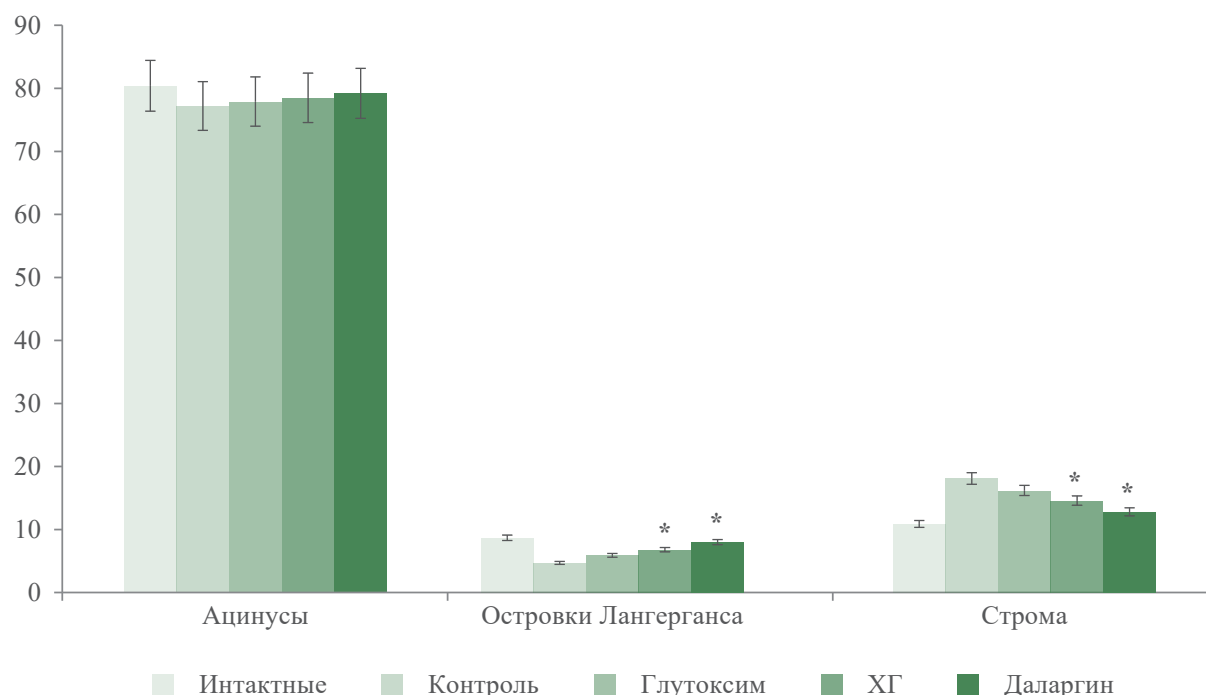


Рис. 7. Влияние экспериментальной фармакотерапии на показатели стереометрии ткани поджелудочной железы

Примечание: * — достоверная разница по отношению к интактным ($p < 0,05$).

Fig. 7. The effect of experimental pharmacotherapy on pancreatic tissue stereometry parameters

Note: * — significant difference compared to intact ($p < 0.05$)

Закключение / Conclusion

В результате проведенного исследования было установлено, что примененная в данном эксперименте методика моделирования у лабораторных крыс трехнедельной интоксикации комплексом основных противотуберкулезных средств: изониазида (100 мг/кг) и рифампицина (125 мг/кг) с дополнительными ежедневными внутривенными инъекциями 25-процентного раствора этанола в качестве потенцирующего органотоксичности фактора в дозировке 3 г/кг вызвала у подопытных животных сильную интоксикацию, завершившуюся смертельным исходом у 70 % нелеченных (контрольных) особей. У выживших к моменту окончания эксперимента лабораторных животных

по данным биохимического анализа крови и углубленных гистологических исследований было зафиксировано возникновение токсической полиорганной патологии, сопровождающейся грубыми структурными и функциональными нарушениями со стороны трёх паренхиматозных органов: печени, почек и поджелудочной железы, обусловленные выраженным хроническим воспалительным процессом. Примененный вариант моделирования полиорганной патологии принципиально может быть задействован в доклинических исследованиях по испытанию новых органопротекторных средств, эффективность которых должна в этом случае оцениваться по предотвращению летальности и степени обратимости патологических

сдвигов и индикаторных биохимических параметров, и структурных изменений в отмеченных органах по результатам гистологических исследований. При этом для уменьшения количества задействованных лабораторных животных в будущем, вероятно, имеет смысл снизить процент летальности в контроле до 40–50 % за счёт снижения дозировки этанола и изменения пути его введения с внутрибрюшинного на внутривенный.

Апробация данной модели полиорганной патологии позволила получить экспериментальное доказательство целесообразности расширения показаний для глутоксима и даларгина по их использованию в качестве органопротекторных средств при проведении комплексного лечения туберкулёза. Кроме того, был получен комплект экспериментальных данных, обосновывающих хорошие перспективы по инициации доклинических испытаний препарата ХГ по дополнительному показанию в качестве эффективного и достаточно универсального органопротекторного препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Смирнов Н. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, выполнение эксперимента, написание текста; Куликов С. В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Вольхин Н. Н. — выполнение эксперимента, написание текста, редактирование, сбор и обработка материала, анализ литературы; Крюкова П. Е. — сбор и обработка материала, анализ литературных источников, написание текста; Вальмонт Д. Ю. — анализ литературных источников, написание текста; Тауки А. Н. — дизайн исследования, анализ литературных источников; Фетисов Д. А. — выполнение эксперимента, анализ литературных источников.

Финансирование

Работа выполнялась при совместной финансовой (грантовой) поддержке Российского научного фонда и правительства Ярославской области (соглашение № 25-25-20225 от 17.04.25).

Выводы / Conclusion

Все 3 исследованных препарата в условиях длительного воздействия токсических дозировок противотуберкулёзных средств первого ряда — изониазида и рифампицина в сочетании с дополнительным потенцирующим фактором в виде хронической алкогольной интоксикации проявили достаточно выраженный органопротекторный эффект, причём в отношении гепатопротекции средства расположились в следующем ряду: глутоксим = ХГ > даларгин; в отношении нефропротективной активности: ХГ > глутоксим > даларгин; в отношении защиты поджелудочной железы: даларгин > ХГ > глутоксим.

Результаты эксперимента подтвердили целесообразность задействования в комплексной противотуберкулёзной терапии органопротекторных свойств глутоксима и даларгина, а также свидетельствовали о перспективности применения ХГ по новому назначению в качестве универсального органопротектора для предупреждения органотоксичности основных противотуберкулёзных средств.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author state that there is no conflict of interest.

Authors participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Smirnov N. A. — the concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Kulikov S. V. — the concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text, performing surgical intervention; Volkhin N. N. — performing the experiment, writing of the text, editing, collection and processing of material, literature analysis; Kryukova P. E. — collection and processing of material, analysis of literature sources, writing of the text; Valmont D. Yu. — analysis of literature sources, writing of the text; Taouki A. N. — study design, analysis of literature sources; Fetisov D. A. — performing the experiment, analysis of literature sources.

Financing

The work was carried out with the joint financial (grant) support of the Russian Science Foundation and the government of the Yaroslavl region (agreement No. 25-25-20225 dated 04/17/25).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнов Николай Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: smirnovvv.n@mail.ru

ORCID ID: 0009-0006-6429-0707

РИНЦ SPIN-код: 6170-0866

Куликов Сергей Владимирович — д. м. н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии им. проф. Н. Е. Ярыгина ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: kulikov268@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-3331-8555

РИНЦ SPIN-код: 8894-6060

Вольхин Никита Николаевич — преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nicotine200678@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4275-9037

РИНЦ SPIN-код: 5273-6029

Крюкова Полина Евгеньевна — преподаватель кафедры патологической анатомии им. проф. Н. Е. Ярыгина ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: uglova.pe@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-0162-4329

РИНЦ SPIN-код: 1145-6029

Вальмонт Диана Юрьевна — врач общей практики, клиника ООО «Медицинский центр доктора Бегмы», Москва, Российская Федерация

e-mail: diana_0813@mail.ru

ORCID ID: 0009-0006-9940-2596

Тауки Ахмед Набил — к. б. н., преподаватель кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nabilov@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-2237-220X

Фетисов Дмитрий Александрович — студент Института педиатрии и репродуктивного здоровья ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: dmitriy.fetisoff2002@icloud.com

ORCID ID: 0009-0008-1888-068X

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay A. Smirnov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: smirnovvv.n@mail.ru

ORCID ID: 0009-0006-6429-0707

RSCI SPIN-code: 6170-0866

Sergey V. Kulikov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the N. E. Yarygin Department of Pathological Anatomy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: kulikov268@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-3331-8555

RSCI SPIN-code: 8894-6060

Nikita N. Volkhin — Lecturer, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nicotine200678@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4275-9037

RSCI SPIN-code: 5273-6029

Polina E. Kryukova — Lecturer, Department of Pathological Anatomy named after Professor N. E. Yarygin, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: uglova.pe@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-0162-4329

RSCI SPIN-code: 1145-6029

Diana Yu. Valmont — General Practitioner, Doctor Begma Medical Center, Moscow, Russian Federation

e-mail: diana_0813@mail.ru

ORCID ID: 0009-0006-9940-2596

Ahmed N. Taouki — Cand. Sci. (Biol.), Lecturer in the Department of Microbiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nabilov@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-2237-220X

Dmitry A. Fetisov — student at the Institute of Pediatrics and Reproductive Health, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: dmitriy.fetisoff2002@icloud.com

ORCID ID: 0009-0008-1888-068X

Список литературы / References

1. Зюзя Ю.Р. Вопросы морфологической диагностики и патогенеза туберкулёза. *Архив патологии*. 2024;85(5):81-93. Doi: 10.17116/patol20248605181 [Zyuzya YuR. Issues of morphological diagnostics and pathogenesis of tuberculosis. *Archives of Pathology*. 2024;85(5):81-93 (In Russ)].
2. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Бурмистрова И.А. Особенности проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза через призму экспериментальных исследований. *Туберкулёз и болезни легких*. 2022;100(12):28-32. Doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32 [Mozhokina GN, Samoylova AG, Vasilyeva IA, Burmistrova IA. Features of neurotoxicity of some drug combinations for treatment of drug-resistant tuberculosis: experimental study. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(12):28-32. (In Russ)].
3. Можокина Г.Н., Зюзя Ю.Р., Петрова Л.Ю., Самойлова А.Г. Спектр нежелательных реакций у крыс при введении комплексов противотуберкулёзных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности. *Туберкулёз и болезни легких*. 2022;100(10):15-21. Doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21 [Mozhokina GN, Zyuzya YuR, Petrova LY, Samoylova AG. Spectrum of adverse reactions in rats after administration of anti-tuberculosis and antimicrobial drug complexes with different safety profiles. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(10):15-21. (In Russ)].
4. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты. *Вестник современной клинической медицины*. 2010;3(1):16а-21. [Mordyk AV. Frequency and pathogenesis of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010;3(1):16a-21 (In Russ)].
5. Клочков А.Е., Губергриц Н.Б. Тактика лечения лекарственного панкреатита, вызванного противотуберкулёзными средствами. *Современная гастроэнтерология*. 2012;(5):31-35. [Klochkov AE, Gubergits NB. Treatment strategy for drug-induced pancreatitis caused by anti-tuberculosis drugs. *Modern Gastroenterology*. 2012;(5):31-35 (In Russ)].
6. Тодорико Л.Д., Семьяна И.А. Структура сопутствующей патологии гепатобилиарной системы при впервые диагностированном туберкулёзе легких в зависимости от спектра чувствительности. *Актуальная инфектология*. 2015;4(9):51-54. [Todoriko LD, Semyana IA. Structure of hepatobiliary comorbidity in newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on drug sensitivity. *Current Infectology*. 2015;4(9):51-54 (In Russ)].
7. Губергриц Н.Б., Загоренко Ю.А. Антибиотики в панкреатологии: защитники или агрессоры? *Крымский терапевтический журнал*. 2004;(1):49-56. [Gubergits NB, Zagorenko YuA. Antibiotics in pancreatology: protectors or aggressors? *Crimean Therapeutic Journal*. 2004;(1):49-56 (In Russ)].
8. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165-177. Doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177. [Khavinson VKh. Peptide drugs: past, present, future. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):165-177 (In Russ)].
9. Кожемякин Л.А., Перельман М.И., Соколова Г.Б., Иванова Л.А. и др., изобретатели; Закрытое акционерное общество «ВАМ-исследовательские лаборатории», патентообладатель. Способ лечения различных форм туберкулёза легких, в том числе резистентных к противотуберкулёзной химиотерапии. Патент РФ № 2197984. 10.02.2003. [Kozhemyakin LA, Perel'man MI, Sokolova GB, Ivanova LA et al., inventors; Zakrytoe aktsionerное obshchestvo «VAM-issledovatel'skie laboratorii», assignee. Method for treating different forms of pulmonary tuberculosis, resistant to antitubercular chemotherapy, among them. Russian patent RU 2197984. 2003 Feb 10. (In Russ.)].
10. Сарвилина И.В., Макляков Ю.С., Каркищенко Н.Н. Диабетическая нефропатия: новые возможности фармакологической коррекции. *Проблемы эндокринологии*. 2003;49(4):8-12. [Sarvilina IV, Maklyakov YuS, Karkishchenko NN. Diabetic nephropathy: new possibilities of pharmacological correction. *Problems of Endocrinology*. 2003;49(4):8-12 (In Russ)].
11. Беспалова Ж.Д., Овчинников М.В., Черторижский Е.А., Яснецов В.В., Иванов Ю.В., изобретатели; Общество с ограниченной ответственностью «БИОН», патентообладатель. Фармацевтическая композиция, обладающая панкреатотропной активностью, и способ получения фармацевтической композиции. Патент РФ № 2341282. 20.12.2008. [Bespalova ZhD, Ovchinnikov MV, Chertorizhskiy EA, Yasnetsov VV, Ivanov YuV, inventors; Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennostyu «BION», assignee. Pharmaceutical composition of pancreatropic activity and method of pharmaceutical composition production. Russian patent RU 2341282. 2008 Dec 20. (In Russ.)].
12. Беляков М.А., Солопаева И.М., изобретатели и патентообладатели. Способ лечения алкогольного поражения печени. Патент РФ № 2185189. 20.07.2002. [Belyakov MA, Solopaeva IM, inventors and assignees. Method for treating the cases of



- alcohol-induced liver injuries. Russian patent RU 2185189. 2002 Jul 20. (In Russ.).
13. Солопаева И.М. Роль хорионического гонадотропина в структурно-функциональном обеспечении онтогенеза млекопитающих в норме и патологии. *Нижегородский медицинский журнал*. 2003;(1): [Solopaeva IM. The role of chorionic gonadotropin in structural and functional support of mammalian ontogenesis in normal and pathological conditions. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2003;(1) (In Russ.)].
 14. Tucker J, inventor; Stem Cell Therapeutics Corp, assignee. Stimulation of proliferation of pluripotent stem cells through administration of pregnancy associated compounds. US patent 7,994,131. 2011 Aug 9.
 15. Куликов С.В., Смирнов Н.А., Вольхин Н.А., и др. Влияние хорионического гонадотропина человека на патоморфологические изменения паренхиматозных органов крыс в условиях применения токсических дозировок противотуберкулёзных препаратов. *INNOVA*. 2025;11(2):114–116. [Kulikov SV, Smirnov NA, Volkhin NA, et al. Influence of human chorionic gonadotropin on pathomorphological changes in parenchymal organs of rats under toxic doses of antituberculosis drugs. *INNOVA*. 2025;11(2):114–116. (In Russ.)].
 16. Смирнов Н.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., и др. Экспериментальная оценка гепато-, нефро- и панкреопротекторной активности некоторых пептидных препаратов в условиях воздействия токсических дозировок противотуберкулёзных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(11S):136. doi:10.30906/ekf-2023-86s-136. [Smirnov NA, Khokhlov AL, Fedorov VN, et al. Experimental evaluation of hepato-, nephro- and pancreoprotective activity of some peptide drugs under toxic doses of antituberculosis agents. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2023;86(11S):136. doi:10.30906/ekf-2023-86s-136. (In Russ.)].
 17. Суханов ДС, Виноградова ТИ, Заболотных НВ, и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксоло, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулёзными препаратами (экспериментальное исследование). *Антибиотики и Химиотерапия*. 2011;56(1-2):13-17. [Sukhanov DS, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, et al. Comparative Study of Hepatoprotective Action of Remaxol, Reamberin and Ademethionine in Liver Injury Induced by Antituberculosis Drugs (Experimental Study). *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;56(1-2):13-17. (In Russ.)].
 18. Можокина ГН, Елистратова НА, Михайлова ЛП, Макарова ОВ. О выборе модели лекарственного поражения печени для изучения новых гепатопротекторов в эксперименте. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2016;61(5-6):3-7. [Mozhokina GN, Elistratova NA, Mikhaylova LP, Makarova OV. Experimental Simulation of the Liver Drug Injury for Investigation of New Hepatoprotectors. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(5-6):3-7. (In Russ.)].
 19. Вольф С.Б. Клинико-лабораторная диагностика гепатоксических реакций на противотуберкулёзные препараты. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2006;3:87-90. [Volf SB. Clinical and laboratory diagnostics of hepatotoxic reactions to antituberculous drugs. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2006;(3):87-90. (In Russ.)].
 20. Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Окочитый С.В. Эффективность ремаксоло и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулёзными препаратами резервного ряда и алкоголем. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(4):59-63. Doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-4-20-28 [Sukhanov D.S., Artyushkova E.B., Dudka V.T., Okovityi S.V. Efficacy of remaxol and ademethionine in experimental liver damage caused by a combination of reserve-series antituberculosis drugs and alcohol. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(4):59-63. (In Russ.)].
 21. Григус Я.И., Михайлова О.Д., Булычев В.Ф., Горбунов А.Ю. Оценка эффективности даларгина в лечении постгастрорезекционного панкреатита. *Практическая медицина*. 2012;3(58):78-81. [Grigus YaI, Mikhaylova OD, Bulychyev VF, Gorbunov AYU. Evaluation of the effectiveness of dalargin in the treatment of post-gastroresection pancreatitis. *Practical Medicine*. 2012;3(58):78-81. (In Russ.)].