

Аскорбиген — модификатор токсичности рифабутина

*Э. Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА, М. И. ТРЕЩАЛИН, И. Д. ТРЕЩАЛИН

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

Ascorbigen — Rifabutin Toxicity Modifier

*E. R. PEREVERZEVA, M. I. TRESHCHALIN, I. D. TRESHCHALIN

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

Актуальность. Показания к применению рифабутина постоянно расширяются. Он используется в терапии чрезвычайно сложных нозологических форм инфекционных заболеваний. Однако побочные эффекты препарата, такие как гастроинтестинальная токсичность и миелосупрессия, во многих случаях не позволяют завершить лечение и ослабляют приверженность больного к терапии. Это определяет необходимость поиска средств, позволяющих ослабить токсические свойства рифабутина. **Цель.** Исследование возможности коррекции гастроинтестинальной и гематологической токсичности рифабутина с помощью аскорбигена. **Материал и методы.** Исследования проведены на крысах самцах линии Wistar. Препараты вводили перорально в терапевтических дозах (50 мг/кг ежедневно в течение 15 сут). Аскорбиген вводили за 30 мин до введения рифабутина. В ходе исследования определяли массу тела, проводили клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, снимали ЭКГ. На 1- и 30-е сутки по окончании курса по пять животных из каждой группы подвергали эвтаназии. Проводили патоморфологическое исследование внутренних органов. **Результаты.** Показано, что применение рифабутина в сочетании с аскорбигеном приводит к ослаблению повреждающего действия антибиотика на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и ускорению процессов восстановления её структуры, что клинически выражается в нормализации прироста массы тела животных. При комбинированном применении рифабутина с аскорбигеном уменьшается глубина цитопении, а количество лейкоцитов в периферической крови крыс восстанавливается быстрее. Признаки атрофии лимфоидной ткани селезёнки отсутствуют. Введение аскорбигена до рифабутина оказывает протекторный эффект в отношении тканей почек и семенников. **Заключение.** Пероральное введение аскорбигена за 30 мин до рифабутина достоверно ослабляет гастроинтестинальную токсичность и гематотоксичность последнего, препятствует развитию процессов нарушения сперматогенеза. Это позволяет рекомендовать его для комбинированного применения с целью улучшения переносимости противотуберкулёзной терапии.

Ключевые слова: рифабутин, аскорбиген, гастроинтестинальная токсичность, гематотоксичность, крысы.

Relevance. Indications for rifabutin use are constantly expanding. It is used in the treatment of extremely complex nosological forms of infectious diseases. However, side effects of the medication, such as gastrointestinal toxicity and myelosuppression, in many cases do not allow the completion of treatment and weaken the patient's adherence to therapy. This determines the need to find means to reduce the toxic properties of rifabutin. **Objective.** The aim of the study was to investigate the possibility of correction of gastrointestinal and hematological toxicity of rifabutin with ascorbigen. **Material and Methods.** The study was performed in male Wistar rats. The drugs were administered per os at therapeutic doses (50 mg/kg daily for 15 days). Ascorbigen was administered 30 minutes before rifabutin. Body weight dynamics, hematological parameters, blood biochemical parameters, electrocardiography, and urinalysis were performed for all animals during the study. Five animals in each group were euthanized on the 1st and 30th days after the end of the treatment course. The internal organs were subjected to histological evaluation. **Results.** It has been shown that combined treatment with rifabutin and ascorbigen leads to a weakening of the damaging effect of the antibiotic on the mucous membrane of the gastrointestinal tract and accelerates the processes of restoration of its structure. Clinically, this is expressed in the normalization of body weight gain of animals. The combined use of rifabutin with ascorbigen reduces the depth of cytopenia. The number of leukocytes in the peripheral blood of the rats was restored faster. There were no signs of atrophy of spleen's lymphoid tissue. The administration of ascorbigen before rifabutin has a protective effect on the tissues of the kidneys and testes. **Conclusion.** Oral administration of ascorbigen 30 minutes before rifabutin significantly reduces the gastrointestinal toxicity and hematotoxicity of rifabutin and prevents the development of spermatogenesis disorders. This allows us to recommend it for combined use in order to improve tolerance to anti-TB treatment.

Keywords: rifabutin, ascorbigen, gastrointestinal toxicity, hematotoxicity, rats.

Введение

Проблема повышения эффективности лечения туберкулёза имеет особую актуальность в связи с высоким уровнем заболеваемости во

всём мире, в том числе, и в России. Туберкулёз остаётся в числе 10 инфекционных болезней, лидирующих по показателям смертности. По данным, приведённым в последнем докладе ВОЗ, каждый год в мире туберкулёзом заболевает около 10 млн человек [1]. В России в 2018 г. было зарегистрировано 65,2 тыс. пациентов с диагнозом активного туберкулёза, установленным впервые

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1. ФГБНУ «НИИНА им. Г. Ф. Гаузе», г. Москва, 119021

в жизни [2]. Отмечается всё большее распространение лекарственно устойчивых форм туберкулёза. В 2018 г. было диагностировано около 0,5 млн новых случаев рифампициноустойчивого туберкулёза, из которых 78% составляют мультирезистентные формы [3]. Кроме того, в связи с распространением ВИЧ-инфекции выделилась группа больных с повышенным риском развития как туберкулёза, так и нетуберкулёзных микобактериозов, характеризующихся тяжёлым диссеминированным течением.

Антибиотикотерапия является основным методом лечения туберкулёза и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов. Для лечения лекарственно чувствительного туберкулёза в качестве препаратов первого ряда рекомендованы антибиотики группы рифамицинов (рифампицин, рифабутин, рифапентин), изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин [4].

Выбор антибиотиков группы рифамицинов обусловлен их высокой активностью в отношении микобактерий, быстрым проникновением в клетку без повреждения её фагоцитарной функции, что особенно важно при лечении микобактериозов, вызываемых внутриклеточными возбудителями. Рифампицин и рифабутин структурно близки и сравнимы по спектру антимикробного действия, однако рифабутин имеет гораздо более узкий диапазон показаний по сравнению с рифампицином. Одобренный в 1992 г. FDA, в 2009 г. он был официально признан ВОЗ основным лекарственным средством (Essential Medicine). Показания к применению рифабутина ограничивались лечением туберкулёза в случае непереносимости рифампицина и диссеминированной инфекции *Mycobacterium avium* complex (MAC) [5].

Результаты многоцентровых клинических исследований показали, что рифабутин по сравнению с рифампицином имеет более низкий потенциал межлекарственных взаимодействий при лечении ВИЧ-инфицированных больных, получающих одновременно антиретровирусную и противотуберкулёзную терапию [6]. Это связано с тем, что рифабутин является более слабым индуктором микросомальных ферментов печени, чем рифампицин [7], поэтому ВОЗ рекомендовал включение рифабутина в схему противотуберкулёзной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию ингибиторами протеаз, а также пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты при трансплантации органов [8].

Важным свойством рифабутина, определяющим возможность его применения при туберкулёзе, обусловленном микобактериями, устойчивыми к рифампицину (PM-R), является отсутствие полной перекрёстной устойчивости возбу-

дителей к этим антибиотикам. Показано, что от 25 до 50% PM-R микобактерий сохраняют чувствительность к рифабутину [9, 10]. Опираясь на эти данные, ВОЗ включила рифабутин в группу препаратов первого ряда для лечения туберкулёза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [11].

Таким образом, показания к применению рифабутина постоянно расширяются. Он используется в терапии чрезвычайно сложных нозологических форм инфекционных заболеваний. Однако побочные эффекты препарата, такие как гастроинтестинальная токсичность и миелосупрессия, во многих случаях не позволяют завершить лечение и ослабляют приверженность больного к терапии [12]. Это определяет необходимость поиска средств, позволяющих ослабить токсические свойства рифабутина.

В качестве модификатора токсичности рифабутина был выбран аскорбиген — природное соединение, главный продукт трансформации алкалоида глюкобрассицина, который содержится в высоких концентрациях в овощах семейства крестоцветных. Аскорбиген обладает способностью усиливать активность ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, и ослаблять токсические эффекты ряда веществ [13]. Он был синтезирован в НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. По данным ЯМР, ВЭЖХ и ТСХ синтетический продукт полностью идентичен природному [14]. При изучении влияния аскорбигена на степень выраженности побочных реакций циклофосамида было установлено, что соединение обладает токсикомодифицирующей активностью и может быть использовано для защиты организма от токсического воздействия цитостатика или для ускорения репарации вызванных ими повреждений [15].

Цель работы — исследование возможности коррекции гастроинтестинальной и гематологической токсичности рифабутина с помощью аскорбигена.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [16].

Исследования проведены на крысах самцах линии Wistar, массой 130–140 г, полученных из Центрального питомника «Андреевка». Животные содержались в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА» на стандартном рационе брикетированных экструдированных кормов со свободным доступом к питьевой воде. После двухнедельного карантина было сформировано 4 группы животных по 10 голов в каждой: 1 — интактный контроль; 2 — аскорбиген 50 мг/кг 15-кратно ежедневно; 3 — рифабутин 50 мг/кг 15-кратно ежедневно; 4 — аскорбиген 50 мг/кг 15-кратно ежедневно за 30 мин до введения рифабутина в разовой дозе 50 мг/кг. Аскорбиген и рифабутин вводили с помощью зонда в желудок в виде 2% раствора в водопроводной воде. Крысы 3- и 4-й экспериментальных групп полу-

чали рифабутин в разовой дозе, эквивалентной одной терапевтической, рассчитанной с помощью km -фактора, исходя из терапевтической дозы для человека [17]. Доза аскорбигена была выбрана на основании предыдущих исследований токсикомодифицирующих свойств соединения [15].

Субстанция рифабутин была получена из АО «Валента Фарм». Аскорбиген был синтезирован в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА».

Оценку токсического воздействия препаратов на структуру и функцию органов и тканей животных осуществляли в соответствии с правилами экспериментального изучения фармакологических веществ [18].

Перед началом введений препаратов у животных определяли фоновые показатели (масса тела, клинический анализ крови, ЭКГ). Ежедневно на всём протяжении эксперимента следили за состоянием и поведением животных, один раз в неделю определяли массу тела при помощи весов «Ohaus» (США). На 7- и 15-е сутки в процессе введений препаратов и на 3-, 5-, 7-, 15- и 30-е сутки после окончания курса введений при помощи автоматического гематологического анализатора «Abacus Junior Vet» (Швейцария) производили клинический анализ крови (лейкоциты и формула крови, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты). На 1- и 30-й день после окончания курса введений препаратов в сыворотке крови определяли уровни аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, мочевины, билирубина (прямого и общего), общего белка, альбумина, глюкозы, проводили исследование мочи (суточный диурез, клинический анализ), снимали ЭКГ. При биохимическом исследовании сыворотки крови использовали автоматический биохимический анализатор ChemWell (США), при исследовании мочи (рН, лейкоциты, эритроциты, кетоновые тела, белок, уробилиноген, удельный вес) — автоматический анализатор мочи Laura Smart (Лаксма, Чехия). ЭКГ во втором стандартном отведении регистрировали с помощью электрокардиографа ЭКГ-07 (Россия).

На 1- и 30-е сутки после окончания курса введений препаратов половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии. При вскрытии макроскопически оценивали состояние органов и тканей. При помощи электронных весов «Ohaus» (США) определяли массу сердца, почек, печени, селезёнки и тимуса и рассчитывали их массовые коэффициенты. Статистическую обработку данных проводили по критерию t Стьюдента при помощи программы Microsoft Excel. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для патоморфологического исследования брали участки различных органов и тканей, фиксировали в 10% нейтральном формалине, по стандартной методике заливали в парафин. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты и обсуждение

На основании длительного опыта использования рифабутин в клинике были определены

его наиболее значимые побочные эффекты, среди которых особое значение имеют гастроинтестинальные симптомы, цитопения и поражения печени [19].

Признаки гастроинтестинальной токсичности рифабутин в нашем эксперименте были выявлены при исследовании массы тела животных. В группе крыс, получавших рифабутин, было отмечено значительное замедление прироста массы тела по сравнению с остальными группами. К концу курса введений препарата прирост массы тела составил всего 17,6%, тогда как в контрольной группе он составлял 65,9% (табл. 1). Восстановления этого показателя не происходило до конца наблюдения. В группе животных, получавших аскорбиген, уровень прироста массы был близок к контрольным значениям. При комбинированном применении рифабутин с аскорбигеном прирост массы тела на протяжении всего эксперимента практически не отличался от контроля.

Влияние рифабутин на структуру органов желудочно-кишечного тракта было подтверждено патоморфологическими исследованиями, которые показали, что препарат вызывает изменения структуры желудка, тощей, подвздошной кишки.

При применении рифабутин у всех животных возникала атрофия эпителия желёз слизистой оболочки желудка с замещением его покровно-ямочным эпителием. В железах значительно уменьшалось количество главных клеток, а количество обкладочных — увеличивалось. Просвет отдельных желёз был кистообразно расширен (рис. 1, а, б). Влияние аскорбигена на слизистую оболочку желудка проявлялось лишь у отдельных животных и выражалось в умеренных мелкоочаговых атрофических изменениях эпителия желёз (рис. 1, в). При комбинированном применении препаратов изменения слизистой оболочки желудка были такими же, как при использовании аскорбигена, однако на отдельных участках в области дна желёз количество обкладочных клеток несколько увеличивалось (рис. 1, г).

Курсовое введение рифабутин приводило к возникновению сильного отёка собственной пла-

Таблица 1. Изменение массы тела крыс

Сутки опыта	Показатель	Контроль	Аскорбиген	Рифабутин	Аскорбиген+Рифабутин
Фон (-3)	1	132,2±12,7	143,6±9,9	139,8±6,2	135,0±13,6
7	1	171,2±16,0	190,4±10,6	164,2±4,4	169,6±11,2
	2	+29,5	+32,6	+32,4	+25,4
14	1	219,2±20,3	228,8±13,1	*193,4±4,6	206,6±29,2
	2	+65,9	+59,4	+17,6	+53,0
21	1	250,0±16,8	247,4±11,2	*219,7±7,6	245,8±39,7
	2	+89,4	+72,3	+38,3	+82,7
30	1	312±9,2	289±22,9	*275±11,5	286±18,0
	2	+136,4	+102,9	+104,8	+111,4
45	1	377±12,3	361±26,8	*325±18,5	342,3±24,2
	2	+165,3	+151,4	+132,7	+154,4

Примечание. * — отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$; 1 — масса тела (г); 2 — прирост массы тела (% к исходной массе).

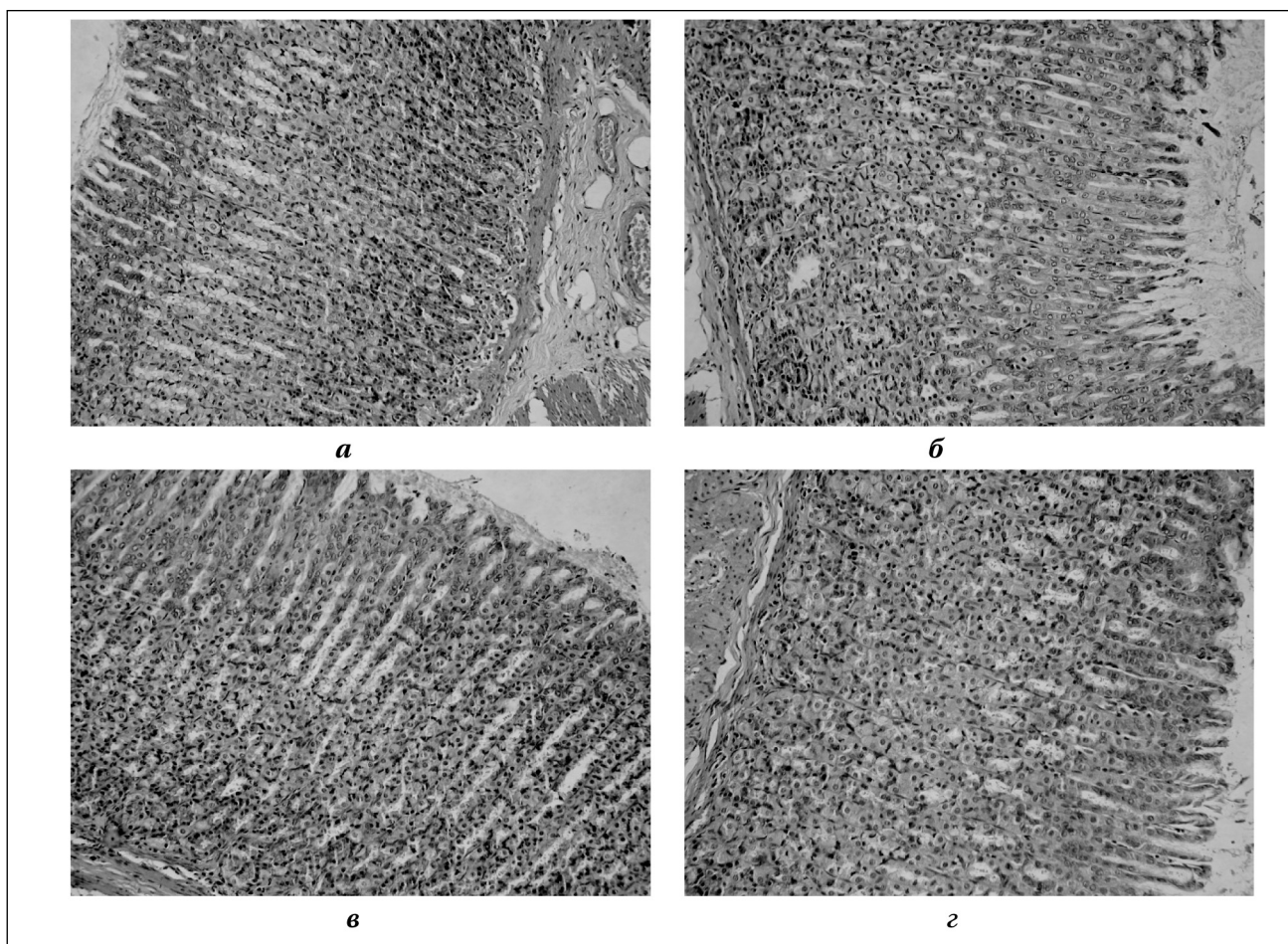


Рис. 1. Желудок крысы, $\times 20$.

а — контроль. *б* — Рифабутин 50 мг/кг $\times 15$, 1-е сутки после курса. Умеренная атрофия эпителия желёз с замещением его покровно-ямочным эпителием, увеличение числа обкладочных клеток в области дна и тела желёз, расширение просвета желёз. *в* — Аскорбиген 50 мг/кг $\times 15$, 1-е сутки после курса. Небольшой очаг умеренной атрофии эпителия желёз с замещением его покровно-ямочным эпителием. *г* — Аскорбиген+Рифабутин. Умеренная очаговая атрофия эпителия желёз с замещением его покровно-ямочным эпителием, увеличение числа обкладочных клеток в области дна желёз.

стинки слизистой оболочки тонкой кишки в области крипт и верхушек ворсин, очаговой атрофии эпителия желез. В области шейки желез был отмечен избыток бокаловидных клеток (рис. 2). Умеренная атрофия слизистой оболочки, слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация в области крипт сохранялись до конца наблюдения.

Воздействие аскорбигена на структуру кишечника проявлялось в виде активации клеток Панета, которая выражалась в увеличении количества, размеров и интенсивности окрашивания эозинофильных гранул в их цитоплазме (рис. 3, *а–г*). К 30-м суткам эксперимента активность клеток Панета возвращалась к норме. В остальном структура слизистой оболочки на оба срока наблюдения не отличалась от контроля.

При сочетанном использовании препаратов на 1-е сутки после курса был отмечен умеренный отёк собственной пластинки слизистой оболочки в строме ворсин и в области шейки отдельных же-

лез, а также увеличение числа и активности клеток Панета (рис. 2, *б*). В строме ворсин и в области крипт были найдены единичные лимфоидные инфильтраты. К 30-м суткам эксперимента структура ворсин не отличалась от контроля (рис. 2, *в*).

Значительное ослабление повреждающего действия антибиотика на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и ускорение процессов восстановления её структуры, по-видимому, объясняется способностью аскорбигена активировать клетки Панета и бокаловидные клетки. Известно, что химиотерапевтические средства повреждают в первую очередь пролиферирующие популяции клеток, а высокодифференцированные клетки, в данном случае клетки Панета и бокаловидные клетки, повреждаются в меньшей степени [20]. Основной вклад в регенерацию слизистой оболочки тонкой кишки вносят именно эти два типа клеток [21]. Можно также предполо-

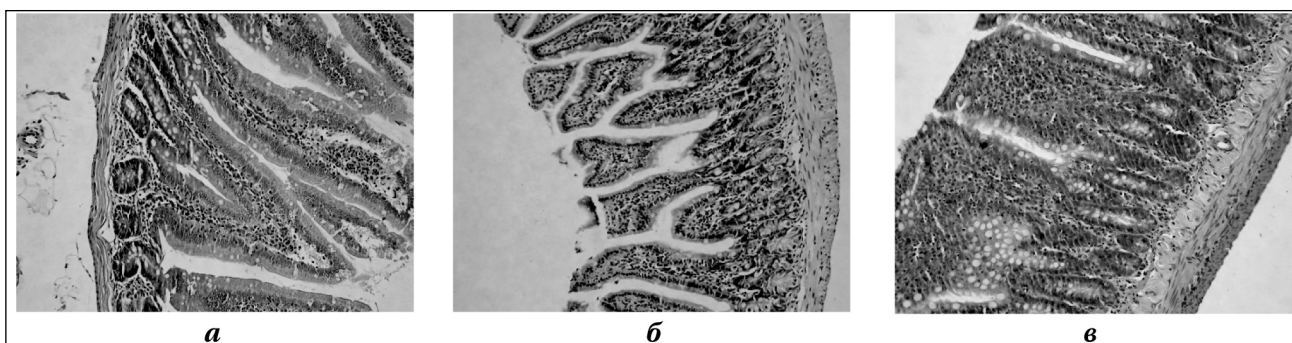


Рис. 2. Подвздошная кишка крысы, $\times 20$.

а – Рифабутин, 50 мг/кг $\times 15$, 1-е сутки после курса. Сильный отёк собственной пластинки слизистой оболочки в области крипт и верхушки ворсин, атрофия эпителия желёз с замещением элементами собственной пластинки слизистой оболочки. *б* – Аскорбиген+Рифабутин, 1-е сутки после курса. Умеренный отёк собственной пластинки слизистой оболочки в строме ворсин и в области шейки отдельных желёз. Увеличение числа и активности клеток Панета. *в* – Аскорбиген+Рифабутин, 30-е сутки после курса. Слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки в области крипт.

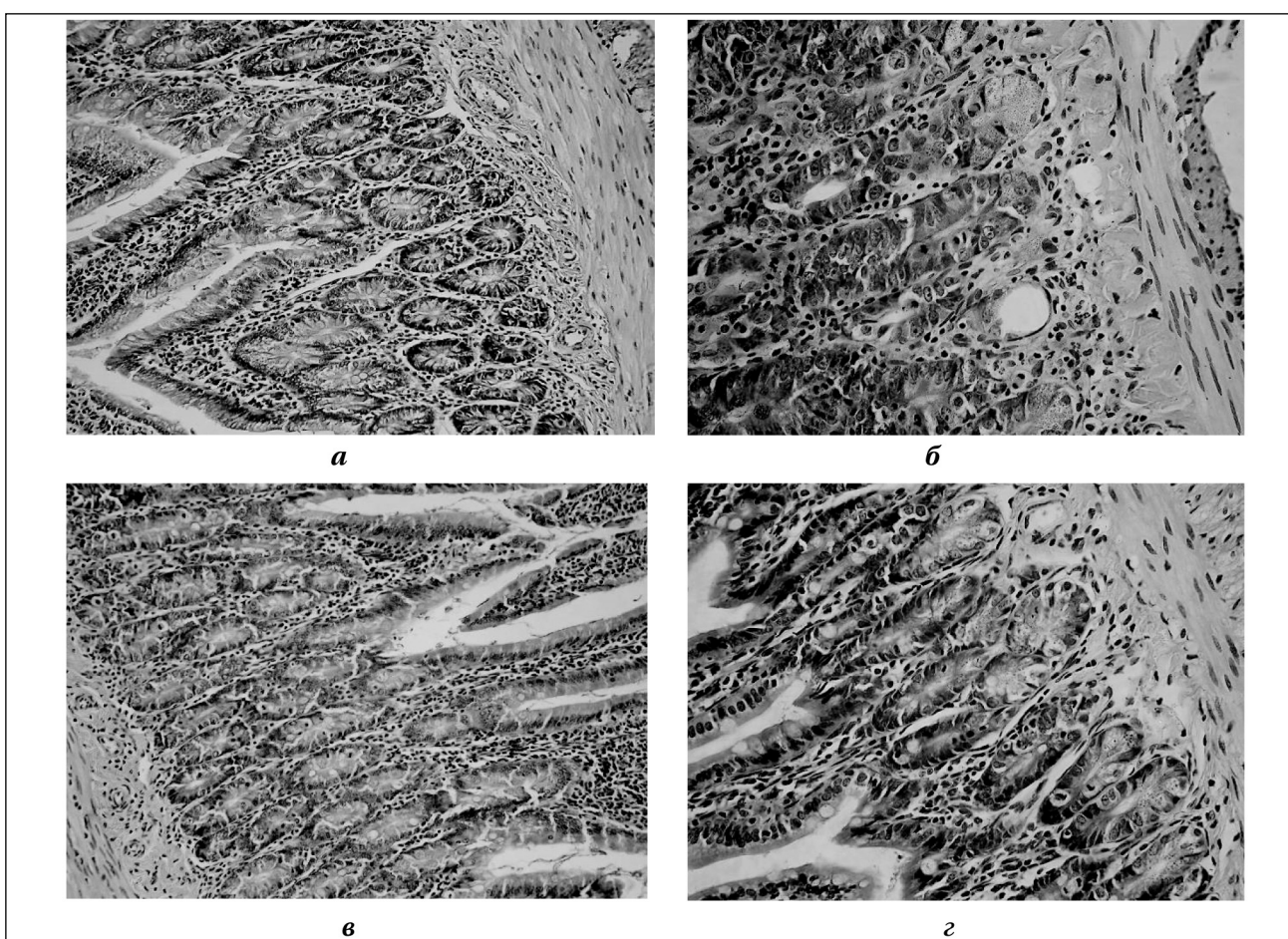


Рис. 3. Активация клеток Панета в криптах тонкой кишки под действием аскорбигена. Увеличение количества, размеров и интенсивности окрашивания эозинофильных гранул в цитоплазме.

а – тощая кишка крысы. Контроль, $\times 20$. *б* – тощая кишка крысы. Аскорбиген 50 мг/кг $\times 15$, 1-е сутки после курса. Увеличение числа и активности клеток Панета, $\times 40$. *в* – подвздошная кишка крысы. Контроль, $\times 20$. *г* – подвздошная кишка крысы. Аскорбиген 50 мг/кг $\times 15$, 1-е сутки после курса. Увеличение числа и активности клеток Панета, $\times 20$.

жить, что активация секреторной активности клеток Панета, продуцирующих цитокины, факторы роста, ангиогенные факторы и т. п. [22–25] прямо или косвенно оказывает стимулирующее

воздействие на скорость морфогенетических процессов в эпителии кишки.

Среди нежелательных явлений, возникающих на фоне применения рифабутина, отмечают эри-

Таблица 2. Изменение общего количества лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в периферической крови крыс

Группа	Сутки во время курса			Сутки после курса				
	Фон (-3)	7	15	3	5	7	15	30
Контроль	10,0 $\pm$ 1,7	11,1 $\pm$ 2,6	11,2 $\pm$ 1,7	10,3 $\pm$ 2,6	11,6 $\pm$ 1,0	11,4 $\pm$ 1,5	10,7 $\pm$ 1,9	11,9 $\pm$ 1,6
Аскорбиген	9,4 $\pm$ 1,6	10,3 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 1,6	9,6 $\pm$ 1,8	11,2 $\pm$ 0,9	10,5 $\pm$ 1,6	10,9 $\pm$ 1,6	11,1 $\pm$ 1,7
Рифабутин	8,2 $\pm$ 0,7	10,6 $\pm$ 1,4	8,0 $\pm$ 1,5	*5,8 $\pm$ 1,5	*3,5 $\pm$ 0,7	*4,7 $\pm$ 0,8	8,6 $\pm$ 2,1	10,9 $\pm$ 2,7
Аскорбиген+Рифабутин	8,9 $\pm$ 2,1	8,7 $\pm$ 3,2	9,7 $\pm$ 2,7	6,1 $\pm$ 2,8	*4,3 $\pm$ 1,6	*5,3 $\pm$ 2,7	8,7 $\pm$ 2,8	10,3 $\pm$ 2,1

Примечание. * — отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

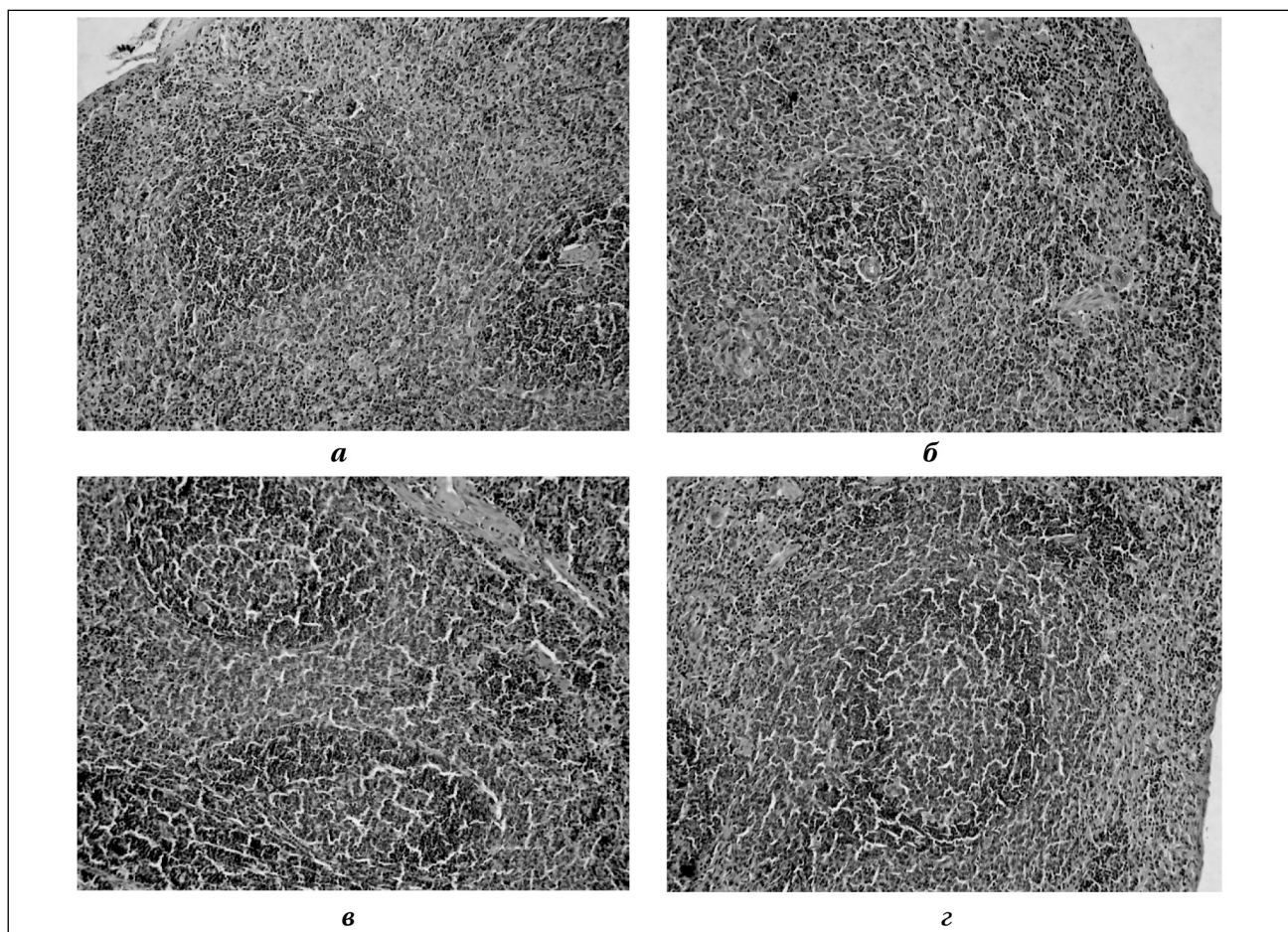


Рис. 4. Селезёнка крысы, $\times 20$.

а — контроль. *б* — Рифабутин 50 мг/кг $\times$ 15, 1-е сутки после курса. Атрофия лимфоидной ткани фолликула. *в* — Аскорбиген 50 мг/кг $\times$ 15, 1-е сутки после курса. Лимфоидные фолликулы с крупными центрами размножения. *г* — Аскорбиген+Рифабутин. Лимфоидный фолликул крупный, с центром размножения.

троцитопению, тромбоцитопению и лейкоцитопению, при этом последняя возникает более часто и может быть причиной прекращения лечения [12]. В нашем эксперименте количество эритроцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина во всех подопытных группах не отличалось от контроля, однако применение рифабутина приводило к уменьшению общего количества лейкоцитов с 3- по 7-е сутки после окончания курса введений (табл. 2).

Комбинированное применение рифабутина с аскорбигеном несколько ослабило гематотоксическое действие антибиотика. Достоверное уменьшение количества лейкоцитов было отмечено на 5- и 7-е сутки после окончания курса введений

препаратов. На 15-е сутки в обеих группах животных, получавших рифабутин, общее количество лейкоцитов соответствовало уровню контроля. Анализ лейкоцитарной формулы показал, что лейкоцитопения в обеих группах возникает за счёт снижения как гранулоцитов, так и лимфоцитов.

Патоморфологическое исследование выявило умеренную атрофию лимфоидной ткани фолликулов селезёнки, которая возникала на фоне применения рифабутина и проявлялась в значительном уменьшении их размеров (рис. 4, *а, б*).

Влияние аскорбигена на структуру селезёнки носило стимулирующий характер. На 1-е сутки после окончания его введений была отмечена гиперплазия лимфоидной ткани, которая выража-

лась в увеличении размеров лимфоидных фолликулов, появлении в них центров размножения. Вокруг пульпарных тяжей располагались широкие муфты из лимфоцитов (рис. 4, в). К концу эксперимента структура органа не отличалась от контроля.

При комбинированном использовании препаратов признаков атрофии лимфоидной ткани найдено не было. Фолликулы были крупными, часто — с центрами размножения, вокруг пульпарных тяжей располагались широкие муфты из лимфоцитов (рис. 4, г). На 30-е сутки морфологическое строение селезёнки не отличалось от контроля.

При применении рифабутин патологические изменения возникали также в печени, почках и семенниках. Хотя изменений биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функцию печени, зарегистрировано не было, при патоморфологическом исследовании на 1-е сутки после курса введений рифабутин были найдены признаки гепатотоксичности препарата в виде единичных микронекрозов между портальными трактами, некроза клеток краевой пластинки вокруг отдельных триад. Комбинирование рифабутин с аскорбином не оказало влияния на характер морфологических изменений в печени.

Пероральное введение аскорбина за 30 мин до рифабутин оказывало протекторный эффект в отношении ряда органов и тканей. Так, при применении рифабутин на 1-е сутки после курса введений в корковой зоне почек крыс были найдены единичные очаги деструкции эпителия небольших групп дистальных канальцев,

расположенных вблизи сосудов или клубочков. В единичных клубочках была отмечена очаговая деструкция капиллярной сети. При сочетанном использовании аскорбина и рифабутин морфологических изменений ткани почек выявлено не было.

М. Brughera и соавт. [26] при изучении хронической токсичности рифабутин на крысах установили, что препарат обладает также гонадотоксическими свойствами, которые проявляются при его длительном введении и выражаются в атрофии сперматогенного эпителия. В нашем эксперименте применение аскорбина оказывало выраженное защитное действие на ткань семенников. Если на 1-е сутки после курса введений рифабутин в части семенных канальцев была найдена дискомплексация сперматогенного эпителия, то при его сочетанном использовании с аскорбином строение органа не отличалось от контроля.

Заключение

Проведённое исследование показало, что пероральное введение аскорбина за 30 мин до рифабутин достоверно ослабляет гастроинтестинальную токсичность и гематотоксическое действие последнего, препятствует развитию процессов нарушения сперматогенеза. Это позволяет рекомендовать его для комбинированного применения с целью улучшения переносимости противотуберкулёзной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
- Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М.: 2019. — 170 с. / Zdravookhraneniye v Rossii. 2019: Stat.sb./Rosstat. M.: 2019; 170. [in Russian]
- Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
- Туберкулёз органов дыхания у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. МКБ 10: A15/A16, 2018 / Tuberkulez organov dykhaniya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. MKB 10: A15/A16, 2018. [in Russian] <http://obltub.ru/assets/files/2019/05.2019/klinicheskie-rekomendacii-tod-u-vzroslyh-2018.pdf>
- Crabot Y., Catherinot E., Veziris N., Jullien V., Lortholary O. Rifabutin: where do we stand in 2016? J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1759–1771. doi:10.1093/jac/dkw024
- Azis L., Jones-López E.C., Ellner J.J. Chapter 26-HIV-associated tuberculosis, in Sande's HIV/AIDS Medicine (Second Edition). 2012; 325–347. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0695-2.00026-2>
- Datri 001 Study Group. Clarithromycin (CL) plus rifabutin (RFB) for VFC prophylaxis: evidence for a drug interaction. In: Abstracts of the 1st Nat Conf Human Retroviruses Related Infect. Washington 1993; Abstr 106
- Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789244547830_rus.pdf?sequence=2
- Цыбанев А.А., Соколова Г.Б. Противотуберкулёзный антибиотик пролонгированного действия — рифабутин. Антимикробный спектр, особенности фармакодинамики и фармакокинетики. Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 8. — С. 30–36. / Tsybanev A.A., Sokolova G.B. Protivotuberkuleznyy antibiotik prolongirovannogo deistviya — rifabutin. Antimikrobyniy spektr, osobennosti farmakodinamiki i farmakokinetiki. Antibiotiki i khimioter 1999; 8: 30–36. [in Russian]
- Wallace R.J., Philley J.V., Griffith D.E. Antimycobacterial Agents. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition), V. 1, 2015; 463–478. e3 <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00038-2>
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/, accessed 17 July 2019. <https://www.who.int/tb/publications2019>
- Dobbs T.E., Webb R.M. Chemotherapy of tuberculosis. Microbiol Spectr 2017; 5 (2): 1–16. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0040-2017
- Kravchenko L.V., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Posdnyakov A.L., Tutel'yan V.A. Effect of nutritional indoles on activity of xenobiotic metabolism enzymes and T-2 toxicity in rats. Bull Exp Biol Med 2001; 131 (6): 544–547. doi: 10.1023/a:1012346401315
- Муханов В.И., Ярцева И.В., Кикоть Б.С., Володин Ю.Ю., Кустова И.Л., Лесная Н.А. и др. Изучение аскорбина и его производных. Биоорганическая химия. — 1984. — Т. 10. — № 4. — С. 554–559. / Mukhanov V.I., Yartseva I.V., Kikot' B.S., Volodin Yu.Yu., Kustova I.L., Lesnaya N.A. i dr. Izucheniye askorbigena i ego proizvodnykh. Bioorganicheskaya Khimiya 1984; 10: 4: 554–559. [in Russian]
- Переверзева Э.Р., Трещалин И.Д., Бодягин Д.А., Трещалин М.И. Преображенская М.Н., Бухман В.М. Пероральное применение аскорбина с целью ускорения репарации индуцированных циклофосфамидом повреждений тонкой кишки и лимфоидных органов мышей. Российский биотерапевтический журнал. — 2005. — Т. 4. — № 4. — С. 129–133. / Pereverzeva E.R., Treschalin I.D., Bodyagin D.A., Treschalin M.I., Preobrazhenskaya M.N., Bukhman V.M. Oral administration of ascorbigen accelerates the regeneration of small intestine and lymphoid organs of mice after injury caused by cyclophosphamide. Russian biotherapeutic journal 2005; 4 (4): 129–133. [in Russian]
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Council of Europe, ETS No. 123). 1986.

17. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P., Schmidt L.H., Skipper H.E. Quantitative Comparison of Toxicity of Anticancer Agents in Mouse, Rat, Hamster, Dog, Monkey, and Man. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50 (4): 219–244. PMID: 4957125.
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова, М.: Гриф и К. 2012. — ч. 1. — С. 13–24. / Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Pod red. A.N. Mironova, M.: Grif i K. 2012; 1: 13–24. [in Russian]
19. Padmapriyadarsini C., Jawahar M.S. A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions and interactions. Rifabutin. In: *Side Effects of Drugs Annual* 2014; 35: 551–563. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62635-6.00030-9>
20. Verburg M., Renes I.B., Meijer H.P., Taminiau J.A., Büller H.A., Einerhand A.W. et al. Selective Sparing of Goblet Cells and Paneth Cells in the Intestine of Methotrexate-Treated Rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 279 (5): G1037–47. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G1037.
21. Verburg M., Renes I.B., Van Nispen D.J.P.M., Ferdinandusse S., Jorritsma M., Büller H.A. et al. Specific responses in rat small intestinal epithelial mRNA expression and protein levels during chemotherapeutic damage and regeneration. *J Histochem Cytochem* 2002; 50 (11): 1525–1536. doi: 10.1177/002215540205001113.
22. Seno H., Sawada M., Fukuzawa H., Morita-Fujisawa Y., Takaishi S., Hiai H. et al. Involvement of tumour necrosis factor alpha in the intestinal epithelial cell proliferation following Paneth cell destruction. *Scand Gastroenterol* 2002; 37 (2): 154–160. <https://doi.org/10.1080/003655202753416803>
23. Möller P., Walczak H., Reidl S., Sträter J., Krammer P.H. Paneth Cells Express High Levels of CD95 Ligand Transcripts: A Unique Property Among Gastrointestinal Epithelia. *Am J Pathol* 1996;49 (1): 9–13. PMID: 8686766
24. Ariza A., López D., Castellà E.M., Muñoz C., Zijar M.J., Mate J.L. Expression of CD15 in normal and metaplastic Paneth cells of the digestive tract. *J Clin Pathol* 1996; 49 (6): 474–477. doi:10.1136/jcp.49.6.474.
25. Hooper L.V., Stappenbeck T.S., Hong C.V., Gordon J.I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003; 4 (3): 269–273. doi:10.1038/ni888
26. Brughera M., Scampini G., Newman A.J., Castellino S., Samantini U., Mazue G. Overview of toxicological data on rifabutin. *Exp Toxic Patol* 1995; 47: 1–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Переверзева Элеонора Рафаиловна — д. б. н., зам. директора по научной работе, в. н. с. лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва. [Orcid.org/0000-0001-7368-9695](https://orcid.org/0000-0001-7368-9695)

Трещалин Михаил Иванович — н. с. лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва. [Orcid.org/0000-0002-5652-8686](https://orcid.org/0000-0002-5652-8686)

Трещалин Иван Дмитриевич — к. м. н., заведующий лабораторией фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва. [Orcid.org/0000-0001-7331-5490](https://orcid.org/0000-0001-7331-5490)