

# Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулёза

\*Г. Н. МОЖОКИНА, Ю. Р. ЗЮЗЯ, Л. Ю. ПЕТРОВА,  
А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

## Toxicity of Treatment Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis

\*GALINA N. MOZHOKINA, YULIA R. ZYUZYA, LARISA YU. PETROVA,  
ANASTASIA G. SAMOILOVA, IRINA A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

### Резюме

**Актуальность.** Основными факторами, снижающими эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, являются растущая лекарственная устойчивость микобактерий, обуславливающая необходимость усиления схем химиотерапии и использования новых антимикробных препаратов, плохая переносимость лечения вследствие высокой частоты нежелательных побочных реакций на препараты. В новых схемах лечения больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя используются сочетания фторхинолонов, бедаквилаина, линезолида с традиционными противотуберкулёзными препаратами, однако вопросы безопасности новых режимов ещё недостаточно изучены.

**Цель.** Изучение в эксперименте на крысах особенностей проявления токсического действия 5-компонентных комплексов антимикобактериальных препаратов.

**Методы.** Исследование проводили на 64 нелинейных крысах, старых самках, разделённых поровну на 3 опытные группы и 1 контрольную. Крысы опытных групп получали комплексы препаратов в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Основой комплексов были: моксифлоксацин, бедаквиллин, линезолид, капреомицин. Пятым препаратом в 1-й группе был протионамид, во 2-й — пиазинамид, в 3-й — циклосерин. Через 14 и 28 дней введений анализировали клиническую картину интоксикации, результаты ЭКГ, поведенческих реакций крыс в тесте «открытое поле», биохимических исследований крови и мочи, патоморфологических исследований.

**Результаты.** У крыс всех опытных групп наблюдали прогрессирующее поражение ЖКТ, печени, почек, ЦНС. Ведущий компонент политоксичности — нефротоксический эффект, вызванный капреомицином, к которому у крыс имеется высокая видовая чувствительность. У крыс 1-й группы, получавших три препарата с потенциальной кардиотоксичностью, наблюдали кардиотоксический эффект в виде удлинение интервала QT на ЭКГ уже через 14 дней введений. Наиболее токсичной оказалась комбинация препаратов у крыс 3-й группы, усиленная добавлением нейротоксичного циклосерина, приведшая к гибели более трети животных к концу эксперимента.

**Заключение.** Применение многокомпонентных комбинаций антимикобактериальных препаратов, сходных по профилю безопасности, повышают риск развития сочетанных токсических реакций.

**Ключевые слова:** туберкулёз; множественная лекарственная устойчивость; антимикобактериальные препараты; режимы химиотерапии; нежелательные побочные реакции; экспериментальные исследования

**Для цитирования:** Можожкина Г. Н., Зюзья Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулёза. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66: 11–12: 25–30. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30.

### Abstract

**Background.** The main factors reducing treatment effectiveness in patients with pulmonary tuberculosis are as follows: the growing drug resistance of mycobacteria, which necessitates the strengthening of chemotherapy regimens, the use of new antimicrobial drugs, as well as poor tolerability of treatment due to the high frequency of adverse drug reactions. Combinations of fluoroquinolones, bedaquiline, and linezolid with traditional anti-tuberculosis drugs are used in new regimens for the treatment of patients with multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, but the safety of new regimens has yet to be sufficiently studied.

**The aim** was to study the features of toxic effect manifestations of the 5-component antimycobacterial drug complexes in an experiment on rats.

**Methods.** The study was carried out on 64 non-pedigree rats, old females, divided equally into 3 experimental groups and 1 control. Rats of the experimental groups received drug complexes at doses corresponding to therapeutic doses for humans. The complexes' base components were: moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, and capreomycin. The fifth drug in group 1 was prothionamide, in the 2<sup>nd</sup> — pyrazinamide, in the 3<sup>rd</sup> — cycloserine. After 14 and 28 days of administration,

© Коллектив авторов, 2021

\*Адрес для корреспонденции: ул. Достоевского, д. 4, корп. 2,  
г. Москва, Российская Федерация, 127473.  
E-mail: e-mail mojkina@mail.ru

© Team of Authors, 2021

\*Correspondence to: 4/2 Dostoyevskogo st., Moscow,  
1127473 Russian Federation. E-mail: e-mail mojkina@mail.ru

the clinical picture of intoxication, ECG results, behavioral reactions of rats in the open field test, biochemical blood and urine tests, as well as pathomorphological studies were analysed.

**Results.** Progressive damage to the gastrointestinal tract, liver, kidneys, and central nervous system was observed in rats of all experimental groups. The leading reason of polytoxicity is the nephrotoxic effect caused by capreomycin, to which rats have a high species sensitivity. In group 1, rats were treated with three drugs possessing potential cardiotoxicity; cardiotoxic effect was observed in the form of prolongation of the QT interval on the ECG after 14 days of administration. The most toxic combination of drugs was the one used in rats of the 3<sup>rd</sup> group, it was enhanced by the addition of neurotoxic cycloserine, which led to the death of more than a third of the animals by the end of the experiment.

**Conclusion:** the use of multicomponent combinations of antimycobacterial drugs, similar in safety profile, increases the risk of developing combined toxic reactions.

**Keywords:** tuberculosis; multidrug resistance; antimycobacterial drugs; chemotherapy regimens; adverse drug reaction; experimental studies

**For citation:** Mozhokina G. N., Zyuzya Yu. R., Petrova L. Yu., Samoilova A. G., Vasilyeva I. A. Toxicity of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 25–30. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30.

## Введение

Повышение эффективности лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя представляет собой актуальную проблему мирового уровня значимости. В 2019 г. ВОЗ рекомендовала включать в режимы химиотерапии комбинации из приоритетных препаратов с антимикобактериальной активностью: бедаквилин + линезолид + моксифлоксацин/левофлоксацин [1]. Однако, по мнению ряда отечественных клиницистов [2], вопросы по безопасности новых режимов ещё недостаточно изучены.

Известно, что для всех фторхинолонов характерным побочным эффектом является удлинение интервала QT на ЭКГ с возможным риском развития вентрикулярной аритмии типа пируэтной (TdP) [3–5]. Различные представители фторхинолонов обладают неодинаковой ингибирующей активностью: с моксифлоксацином ассоциирован более высокий риск развития удлинения интервала QT по сравнению с офлоксацином и левофлоксацином [6]. При применении фторхинолонов с препаратами, обладающими кардиотоксическим потенциалом, могут возникать фармакодинамические взаимодействия, приводящие к усилению риска развития TdP [7, 8]. Описаны случаи развития вентрикулярной аритмии на фоне использования линезолида [9]. Как ингибиторы цитохрома P450, фторхинолоны могут приводить к фармакокинетическим взаимодействиям, например, с бедаквилином, который является субстратом для изоформы CYP3A4 [10] и способствовать риску развития TdP.

Для фторхинолонов характерны нейротоксические реакции, спектр проявления которых в последние годы расширен: от бессонницы и головной боли, проходящих обычно после прекращения приёма препарата, до эпилептических приступов и психозов [11,12]. Нейротоксичность линезолида может проявляться в виде энцефалопатии, оптической невропатии, паралича Белла [13], периферической невропатии [14].

Схемы терапии туберкулёза с МЛУ возбудителя должны включать как минимум 5 лекарственных препаратов [1]. В дополнение к приоритетным препаратам в соответствии с данными лекарственной устойчивости возбудителя пациентам могут быть назначены и другие противотуберкулёзные препараты (ПТП), в том числе инъекционные антибактериальные лекарственные средства группы аминогликозидов или полипептидов (амикацин, канамицин, капреомицин), которые имеют высокий потенциал нефротоксичности [15, 16]. Такие многокомпонентные схемы из 5 и более препаратов представляют большой риск развития различных нежелательных реакций у больных туберкулёзом.

Цель экспериментального исследования — изучение токсического действия комплексов из 5 антимикобактериальных препаратов у крыс.

## Материал и методы

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с Национальным стандартом «Принципы надлежащей лабораторной практики» [17] и с учётом методических рекомендаций по проведению доклинических исследований [18]. Исследование проводили на 64 нелинейных белых крысах, массой 280–320 г. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Крыс содержали в специальных просторных клетках по 4–5 особей при температуре воздуха 20–23°C и относительной влажности 60–65% в условиях естественного освещения и принудительной вентиляции. Для кормления использовали стандартный промышленный сертифицированный брикетированный корм для грызунов с установленным сроком годности. Животные имели доступ к корму и воде *ad libitum*.

**Дизайн эксперимента.** Крысы были разделены на 3 опытные группы и 1 группу контрольную (по 16 особей в каждой). В течение 28 дней крысы из опытных групп получали комплексы из 5 препаратов в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Основой комплексов были: моксифлоксацин (Mx) + бедаквилин (Bdq) + линезолид (Lzd) + капреомицин (Cm). Пятым препаратом в 1-й группе были протионамид (Pto), во 2-й — пипразинамид (Z), в 3-й — циклосерин (Cs). Таким образом были сформированы 3 схемы.

1-я группа = схема 1: Mx + Bdq + Lzd + Pto + Cm;

2-я группа = схема 2: Mx + Bdq + Lzd + Z + Cm;

3-я группа = схема 3: Mx + Bdq + Lzd + Cs + Cm.

Все таблетированные формы препаратов вводили одномоментно внутривенно в 1% крахмальной взвеси; капреомидин вводили внутримышечно в то же время. Крысы контрольной группы получали внутривенно 1% крахмальную взвесь и физиологический раствор внутримышечно.

Через 2 недели от начала эксперимента проводили комплекс обследований, для чего по 8 крыс из каждой группы выводили из эксперимента. Комплексное обследование включало: анализ ежедневного наблюдения за животными (клиническая картина интоксикации, учёт числа павших животных и сроки их гибели), динамика массы тела (взвешивание на весах лабораторных AND EK-600i, «AND Company Limited», Япония), ЭКГ, поведенческие реакции, лабораторные исследования крови и мочи, патоморфологические исследования.

Для определения показателей электрической активности сердца у крыс регистрировали показатели ЭКГ на электрокардиографе SHILLER AT-1 (Швейцария) при скорости протяжки ленты 50 мм/сек в I, II и III стандартных отведениях и в усиленных однополюсных отведениях от конечностей в aVL aVR и aVF. Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, PQ, QRS, QT).

Поведенческие реакции оценивали в тесте «открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением. В течение 3 мин фиксировали количество: пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Статистическую значимость различий оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала–Уоллиса [19].

Биохимические исследования крови и мочи проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories.

При патоморфологических исследованиях оценивали внешний вид и размеры органов, массу сердца, почек, печени (взвешивание на электронных лабораторных весах E 2000D, «Sartorius» AG, Германия) с забором материала для приготовления гистологических препаратов, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили качественную, описательную и полуколичественную оценку поражения тканей сердца, почек, печени, при которой учитывали степень выраженности в них дистрофических и стромально-сосудистых изменений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (*M*) и ошибку среднего (*m*). Определение достоверности различий между количественными показателями проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента; между качественными показателями — по критерию  $\chi^2$ . Различия считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты эксперимента

Результаты комплексного обследования показали, что проявления токсического действия

изучаемых схем препаратов были во многом схожи. В течение первого этапа наблюдения, через 14 дней введения препаратов по 1- и 2-й схемам, гибели крыс не было. Среди животных, получавших схему 3, в этот период погибло 4 крысы на фоне прогрессирования общетоксического действия.

У всех животных опытных групп наблюдались клинические признаки поражения желудочно-кишечного тракта и ЦНС. Отмечалось прогрессирующее угнетённое состояние крыс, снижение аппетита, изменение цвета и консистенции фекалий.

Биохимические исследования биоматериалов крыс подтвердили токсичность схем для ЖКТ и печени (табл. 1).

Установлено достоверное изменение содержание ферментов АЛТ, АСТ, снижение синтеза мочевины, повышенный уровень амилазы в крови и кетонов в моче крыс свидетельствуют о нарушениях функции печени и поджелудочной железы.

На вскрытии у животных из всех опытных групп обнаружены вздутие желудка с нарушением эвакуаторной функции (содержит белесую массу, препараты и корм), изменение внешнего вида кишечника (рис. 1).

На вскрытии крыс из опытных групп было выявлено изменение размеров, массы и окраски почек (рис. 2).

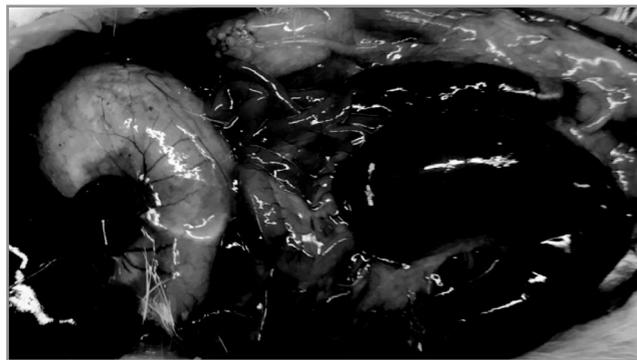


Рис. 1. Вздутие желудка и кишечника, истончение стенок кишечника.

Fig. 1. Bloating of the stomach and intestines, thinning of the intestinal walls.

Таблица 1. Результаты биохимических исследований крови и анализа мочи крыс, получавших комплексы ПТП

Table 1. Results of biochemical blood tests and urinalysis of rats treated with anti-tuberculosis drug complexes

Биохимические показатели крови и мочи крыс	Комплексы ПТП			
	Mx+Bdq+Lzd+Pto+Cm	Mx+Bdq+Lzd+Z+Cm	Mx+Bdq+Lzd+Cs+Cm	Контроль без ПТП
АЛТ	46,56±3,75*	36,66±2,57*	13,73±1,91*	23,86±1,44
АСТ	161,15±10,5*	125,0±6,26*	127,22±13,54	104,11±4,95
Амилаза	773,88±128,67*	1000,57±105,38*	1368,8±86,0*	465,7±24,2
Мочевина	57,88±3,4*	51,88±4,32*	51,5±6,1*	96,5±7,96
Кетоны мочи	16,9±5,0*	12,5±6,4*	6,9±0,9*	1,5±0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Note. \* —  $P < 0.05$  compared to control.

В гистологических препаратах почек крыс из всех опытных групп выявлены сходные изменения: расширение канальцев, атрофия эпителия канальцев, повреждение сосудистых клубочков (рис. 3).

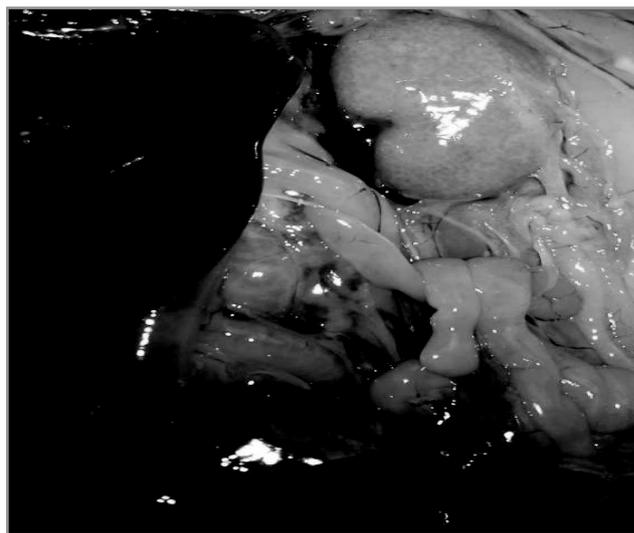
При биохимических исследованиях крови и мочи определялось снижение клиренса креатинина, содержания калия, кальция, повышение содержания мочевой кислоты (табл. 2). Водный баланс у крыс 1,2,3 групп нарушился в сторону полиурии (111–115–116%, соответственно) против 93% в контроле.

Изученные комбинации препаратов изменили общее состояние и поведение животных всех опытных групп по сравнению с показателями контрольных животных: наблюдали нарушение двигательной активности, которая проявлялась в виде снижения горизонтальной и вертикальной активности (количество пересечённых квадратов и стоек) и нарушение исследовательской активности (количество заглядываний в норки). Наблюдали эмоциональное угнетение: отсутствие дефекаций, снижение количества уринизаций и груминга. Однако в 3-й группе эти проявления токсической реакции на ЦНС происходили на фоне гибели 4 животных в этот период наблюдений.

У крыс в первой опытной группе, в отличие от 2- и 3-й, выявлено кардиотоксическое действие комплекса (Mx + Bdq + Lzd + Cm + Pto), проявившееся уже через 14 дней его введения. На ЭКГ регистрировали уменьшение частоты сердечных сокращений, увеличение интервалов QT и QRS по сравнению с контролем (табл. 3), и нарушение сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью: выпадение третьего или пятого зубца R при наличии зубца P или появление высокого куполообразного зубца T.

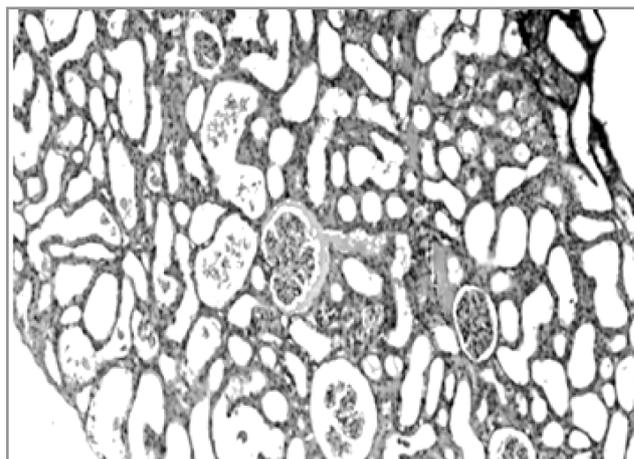
При морфологических исследованиях существенных изменений размеров и массы сердца крыс 1-й опытной группы по сравнению с контрольной группой и другими опытными группами не выявлено. В гистологических препаратах сердца этих крыс выявлены минимальные изменения в виде слабо выраженной мелкоочаговой гидропической дистрофии кардиомиоцитов, слабо выраженного очагового отёка стромы и слабо выраженного очагового венозного полнокровия, аналогичных таковым у крыс из других опытных групп.

На втором этапе наблюдений при продолжении введения комплексов препаратов до 28 дней отмечали прогрессирование интоксикации: погибли: 1 крыса из 1-й группы, по 2 крысы из 2- и 3-й групп. У всех выживших животных сохранялись лабораторные и морфологические признаки нефротоксичности, гепатотоксичности и нейротоксичности. Отмечалось усиление кардио-



**Рис. 2.** Изменение цвета и увеличение размера почки крысы из опытной группы.

**Fig. 2.** Colour change and size increase of the kidney in a rat from the experimental group.



**Рис. 3.** Гистологическая картина почки крысы опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

**Fig. 3.** Histological picture of the kidney of the rat from the experimental group. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 200$ .

токсического действия в виде ещё большего увеличения интервала QT до  $0,067 \pm 0,003$  сек с сохранением качественных изменений ЭКГ (высокий куполообразный зубец T во II, III и aVF отведениях) у крыс 1-й группы. У крыс 2-й группы появилось увеличение интервала QT до  $0,055 \pm 0,002$  с по сравнению с контролем ( $0,040 \pm 0,003$  с), однако без нарушения сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью. У оставшихся к концу эксперимента 2 крыс из 3-й группы отмечали урежение ЧСС до  $316,5 \pm 12,4$  ударов в минуту по сравнению с контрольной группой животных ( $354,7 \pm 8,4$ ) и тенденцию к увеличению интервала QT до  $0,050 \pm 0,006$  с, но без качественных изменений ЭКГ.

**Таблица 2.** Основные показатели функционального состояния почек крыс опытных групп через 14 дней введения комплексов ПТП в сравнении с контрольной группой**Table 2.** The main indicators of kidneys' functional state in rats of the experimental groups after 14 days of administration of anti-tuberculosis drug complexes in comparison with the control group

Показатели	Комплексы ПТП			
	Мх+Bdq+Lzd+Pto+Cm	Мх+Bdq+Lzd+Z+Cm	Мх+Bdq+Lzd+Cs+Cm	Контроль без ПТП
Клиренс креатинина	0,43±0,04*	0,61±0,07*	0,57±0,09*	0,77±0,02
Мочевая кислота	12,94±1,9*	19,78±1,28*	11,53±1,80*	6,8±0,41
Натрий	141,4±0,5*	142,4±0,4	142,6±0,4	143,5±0,4
Калий	2,83±0,11*	3,31±0,15*	3,42±0,2*	4,37±0,26
Кальций	1,19±0,01*	1,2±0,02*	1,19±0,03*	1,27±0,02

**Таблица 3.** Показатели ЭКГ крыс опытной группы после перорального ежедневного введения комплекса 1 (Мх + Bdq + Lzd + Cm + Pto) по сравнению с контролем**Table 3.** ECG parameters of rats from the experimental group after daily oral administration of complex No. 1 (Mx + Bdq + Lzd + Cm + Pto) compared with control

Группа крыс	ЧСС (удар/мин)	RR (сек)	PQ (сек)	QT (сек)	QRS (сек)
Опытная, 14 дней введений	320,6±13,3*	0,19±0,01	0,07±0,005	0,056±0,002*	0,028±0,003
Контроль	354,7±8,4	0,17±0,004	0,069±0,003	0,043±0,002	0,022±0,001

## Обсуждение результатов

Для выявления особенностей токсического действия комбинаций антимикобактериальных препаратов мы использовали сочетания препаратов и их терапевтических доз, приближенные к практическому использованию в клинике. Доказана высокая эффективность лечения больных туберкулезом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при применении схем терапии с включением бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина/левофлоксацина [20].

В результате применения всех 3 схем наблюдали целый спектр токсических реакций, проявившихся уже через 14 дней и прогрессирующих в дальнейшем: поражение ЖКТ, печени, почек, ЦНС. Ведущий компонент политоксичности — нефротоксический эффект капреомицина, вызывающего прямое повреждающее действие на эпителий канальцев, к которому у крыс имеется повышенная видовая чувствительность [21]. Кроме того, подбор крыс по полу и возрасту (старые самки) включал дополнительный фактор риска развития побочных реакций. Наиболее токсичной оказалась комбинация Мх + Bdq + Lzd + Cs + Cm, усиленная добавлением нейротоксичного Cs [22, 23], приведшая к гибели более трети (37,5%) животных. Нейротоксический эффект проявился не только в форме нарушений моторных, интегративных функций мозга, эмоционального статуса, но и гибелью животных, что может быть связано с повреждением механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем. У

крыс 1-й группы, получавших три препарата с потенциальной кардиотоксичностью (Мх, Bdq и Pto [24]), наблюдали кардиотоксический эффект с преимущественным нарушением в проводящей системе сердца уже через 14 дней введений.

## Заключение

Результаты эксперимента показали, что в условиях необходимости применения 5-компонентных комбинаций препаратов, сходных по профилю безопасности, риск развития сочетанных токсических реакций достаточно высокий. Назначение лекарственных препаратов больным туберкулезом должно проводиться с учётом индивидуальных особенностей пациента (сопутствующих заболеваний и других особых состояний), при этом польза от применения препарата должна превышать риск от его назначения.

Изученные комбинации препаратов могут быть использованы в качестве моделей в экспериментальных исследованиях по изучению эффективности коррекции токсических реакций с помощью патогенетических препаратов.

### Дополнительная информация

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

**Благодарности.** Авторы выражают признательность коллегам, сотрудникам лаборатории фармакологии и токсикологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, за помощь в проведении экспериментальных исследований.

## Литература/References

- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. — Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>. [World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. Туберкулез и болезни лёгких. 2020; 98 (1): 5–15. doi: 10.21292/2075-1230-2020-

- 98-1-5-15. [Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (1): 5–15. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15. (in Russian)]
3. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001; 322: 46–7. doi: 10.1136/bmj.322.7277.46.
  4. Kang J., Wang L., Chen X.L., Triggler D.J., Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K<sup>+</sup> channel HERG. *Mol Pharmacol*. 2001; 59 (1): 122–126. doi: 10.1124/mol.59.1.122.
  5. Tsikouris J.P., Peeters M.J., Cox C.D., Meyerrose G.E., Seifert C.F. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006 Jan; 11 (1): 52–56. doi: 10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x.
  6. Briasoulis A., Agarwal V., Pierce W.J. QT prolongation and torsades de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011; 120 (2): 103–110. doi: 10.1159/000334441.
  7. Модел С.В., Кузьмина А.В., Галстян Г.М., Соколов А.Н., Троицкая В.В. Лечение пароксизмов желудочковой тахикардии «torsades-de-pointes» у больной с синдромом удлиненной электрической систолы, развившимся в результате антибактериальной терапии. Гематология и трансфузиология. 2015; 60 (2): 44–51. [Model S.V., Kuzmina A.V., Galstyan G.M., Sokolov A.N., Troitskaya V.V. Therapy of «torsades-de-pointes» ventricular tachycardia paroxysms in a female patient with lqts syndrome, developing as a result of antibacterial therapy: *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2015; 60 (2): 44–51. (in Russian)]
  8. Nykamp D. L., Blackmon C. L., Schmidt P. E., Roberson A. G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine. *Ann. Pharmacother*. 2005; 39: 3: 543–546. doi: 10.1345/aph.1E513.
  9. Simkó J., Csilek A., Karácsi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun; 36 (3): 194–206. doi: 10.1007/s15010-007-7211-8.
  10. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Oct 25; 62 (RR-09): 1–12.
  11. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection URL: [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm](http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101530/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm) Accessed 12 Jul 2018.
  12. Skelly M.K., Wattengel B., Starr K.E., Sellick J.A., Mergenhausen K.A.Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatrytimes.com/special-report/> November 29, 2019.
  13. Grill M F, Maganti R K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep; 72 (3): 381–393. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x.
  14. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Периферическая полиневропатия на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014; 3: 58–64. [Ivanova D.A., Zarudy Zh.Kh., Ivanova T.I. Peripheral neuropathy complicating anti-tuberculosis treatment. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye Zabolevaniya*. 2014; 3: 58–64. (in Russian)]
  15. Arnold A., Cooke G.S., Kon O.M., Dediccoat M., Lipman M., Loyse A., Chis Ster I., Harrison T.S. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e02586–16. doi: 10.1128/AAC.02586-16.
  16. Shibeshi W., Sheth, A.N., Admasu, A., Berha A. B., Negash Z., Yimer G. Nephrotoxicity and ototoxic symptoms of injectable second-line anti-tubercular drugs among patients treated for MDR-TB in Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019; 20: 31. doi: 10.1186/s40360-019-0313-y.
  17. Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики». М.: Стандартинформ, 2010/Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii (GOST 53434-2009) «Printsipy nadlezhashchei laboratornoi praktiki». Moscow: Standartinform, 2010 (in Russian)
  18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под общей ред. А.Н.Миронова. М.: Гриф и К, 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv.d. A.N.Mironova (ed.). Moscow: Grif i K, 2012. (in Russian)]
  19. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. [Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika, 1998. (in Russian)]
  20. Самойлова А. Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования. Дисс. ... д. м. н. М.: 2017. [Samoilova A. G. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh s shirokoi lekarstvennoi ustoychivost'yu vzbudatelya i prichiny ee formirovaniya. Diss. ... d. m. n. Moscow: 2017. (in Russian)]
  21. Muraoka Y., Hayashi Y., Minesita T. Studies of capreomycin nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1968; 12 (3): 350–359. doi: 10.1016/0041-008X(68)90144-0.
  22. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010; 24 (8): 655–667. doi: 10.2165/11534340-000000000-00000.
  23. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: A3792.
  24. Мордык А.В. Патогенез и обоснование способов коррекции кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. Дисс. ... д. м. н. Омск: 2008. [Mordyk A.V. Patogenez i obosnovanie sposobov korektsii kardiotoxicheskogo deistviya protivotuberkuleznykh preparatov (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Avtoref. Diss.. d.m.n. Omsk. 2008. (in Russian)]

## Информация об авторе

Можокина Галина Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

Зюзя Юлия Рашидовна — к. м. н., врач-патологоанатом патолого-анатомической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Петрова Лариса Юрьевна — к. м. н., врач КЛД лаборатории клинической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

Васильева Ирина Анатольевна — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ФПИ), Москва, Российская Федерация

## About the authors

Galina N. Mozhokina — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Yulia R. Zyuzya — Ph. D. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Larisa Yu. Petrova — Ph. D. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Anastasia G. Samoilova — D. Sc. in medicine, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Irina A. Vasilyeva — D. Sc. in medicine, Professor, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation