



## Особенности проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза через призму экспериментальных исследований

Г. Н. МОЖОКИНА<sup>1</sup>, А. Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>, И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1,2</sup>, И. А. БУРМИСТРОВА<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить сравнительную нейротоксичность сочетаний противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными и сходными токсическими потенциалами по изменению поведенческих реакций у крыс.

**Материал и методы:** исследования проведены на нелинейных крысах-самках, разделенных на 3 группы. В течение 14 дней ежедневно крысы получали комплекс препаратов: в 1-й группе – Mxf + Lzd + Cs + Pto; во 2-й группе – Mxf + Bdq + Cs + Z, в 3-й – Bdq + Lzd + Cfz + Z. Нейротоксичность оценивали по изменению поведенческих реакций в тесте «Открытое поле». Фиксировали количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную активность, заглядываний в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний) и физиологические отправления.

**Результаты.** У крыс 1-й группы по сравнению с исходными показателями наблюдали значительное ограничение горизонтальной двигательной активности и резкое снижение (в 5 раз) исследовательской активности, в 2,8 раза уменьшение количества грумингов, что свидетельствует об эмоциональном угнетении. У крыс 2-й и 3-й групп снижение двигательной и исследовательской активности было незначительным, но было более выраженное эмоциональное угнетение. Применение комбинации Mxf + Lzd + Cs + Pto, в которой все препараты имеют нейротоксический потенциал, привело к разнообразным и глубоким изменениям поведенческих реакций, что свидетельствует о выраженном нейротоксическом эффекте.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез, антимикобактериальные препараты, нежелательные реакции, нейротоксичность, эксперимент, поведенческие реакции

**Для цитирования:** Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Бурмистрова И. А. Особенности проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза через призму экспериментальных исследований // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32>

## Specific Manifestations of Neurotoxicity of Some Drug Combinations for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis from the Perspective of Experimental Studies

G. N. MOZHOKINA<sup>1</sup>, A. G. SAMOYLOVA<sup>1</sup>, I. A. VASILYEVA<sup>1,2</sup>, I. A. BURMISTROVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate comparative neurotoxicity of combinations of anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different and similar toxic potentials assessing behavioral changes in rats.

**Subjects and Methods:** non-linear female rats divided in 3 groups were used in this study. For 14 days, the rats received a daily combinations of drugs: Group 1 – Mxf + Lzd + Cs + Pto, Group 2 – Mxf + Bdq + Cs + Z, and Group 3 – Bdq + Lzd + Cfz + Z. Neurotoxicity was assessed by changes in behavioral responses using Open Field Test. The number of crossed squares and racks was recorded which characterized horizontal and vertical activity, also peeping into burrows (exploratory activity), the number of groomings (washing and scratching) and physiological functions were registered.

**Results.** In rats of Group 1 versus baseline parameters, we observed a significant limitation of horizontal motor activity and a sharp decrease (by 5 times) in exploratory activity, a 2.8-fold decrease in the number of groomings which indicated emotional suppression. In rats of Groups 2 and 3, the decrease in motor and exploratory activity was insignificant but there was a more pronounced emotional depression. The use of the Mxf + Lzd + Cs + Pto combination in which all drugs possessed a neurotoxic potential, led to diverse and profound changes in behavioral responses which indicated a pronounced neurotoxic effect.

**Key words:** drug-resistant tuberculosis, antimycobacterial drugs, adverse reactions, neurotoxicity, experiment, behavioral reactions

**For citations:** Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A., Burmistrova I. A. Specific manifestations of neurotoxicity of some drug combinations for treatment of drug resistant tuberculosis from the perspective of experimental studies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 28-32 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-28-32>

Для корреспонденции:  
Можоккина Галина Николаевна  
E-mail [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

Correspondence:  
Galina N. Mozhokina  
Email [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

Для препаратов, используемых в режимах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, характерны разнообразные токсические эффекты, приводящие к нежелательным явлениям, риск которых резко возрастает в условиях фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия [4, 15]. С применением фторхинолонов и линезолида в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами возросла частота нейротоксических реакций [1, 3]. Проявления токсического воздействия на центральную и периферическую нервную систему могут иметь сходства с симптомами различных неврологических или психических заболеваний [8]. Неблагоприятное воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) фторхинолонов обобщили С. Scavone et al. [13]. Они указали, что хинолоны третьего поколения всегда связаны с более высокой вероятностью неврологических и психических неблагоприятных эффектов по сравнению с препаратами второго поколения, а также не менее важны отношения между наблюдаемыми симптомами и химической структурой и дозой. Факторы риска нейротоксичности фторхинолонов включают пожилой возраст, гипоксемию, ранее существовавшие заболевания ЦНС, электролитные нарушения, тиреотоксикоз, нарушение функции почек и печени, а также одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами, при котором повышается эпилептогенный потенциал фторхинолонов.

Для линезолида характерны энцефалопатия, периферическая невропатия, включая токсическую оптическую невропатию, механизм которых связывают с повреждением митохондрий [11, 14], особенно при его длительном применении [7]. Факторы риска развития невропатии включают ранее существовавшие неврологические заболевания, злоупотребление алкоголем, диабет, противовирусную терапию. Линезолид может приводить к развитию серотонинового синдрома при применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), поскольку является неселективным ингибитором МАО и обладает дофаминергическими свойствами. При его применении с антихолинэргическими веществами возрастает риск энцефалопатии [9, 12].

При доклиническом изучении новых лекарственных препаратов выявление нейротоксических свойств является обязательным и важным показателем перспективности препарата с точки зрения безопасности. Для известных лекарственных средств не менее важно оценивать в условиях эксперимента нейротоксический эффект сочетаний препаратов, приближенных к практическому применению. Наиболее доступным и объективным подходом к изучению нейротоксичности является оценка поведенческих реакций животных, которые следует рассматривать в качестве интегральных по-

казателей состояния организма, а при выраженном нейротоксическом действии – в качестве чувствительных специфических тестов.

Цель исследования: оценить сравнительную нейротоксичность сочетаний противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными и сходными токсическими потенциалами по изменению поведенческих реакций у крыс.

## Материал и методы

Исследования проведены на 30 нелинейных половозрелых крысах, старых самках, массой 330-350 г, разделенных на 3 группы случайным образом. В 1-й группе крысы получали комбинацию моксифлоксацин + линезолид + циклосерин + протинамид (Mxf + Lzd + Cs + Pto). Во 2-й группе комбинация составлена из препаратов моксифлоксацин + бедаквиллин + циклосерин + пиразинамид (Mxf + Bdq + Cs + Z). В 3-й группе крысы получали комбинацию бедаквиллин + линезолид + клофазимин + пиразинамид (Bdq + Lzd + Cfz + Z). Все препараты вводили внутривенно в 1%-ной крахмальной взвеси одномоментно ежедневно в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Содержание животных и экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199н.

Поведенческие реакции оценивали в тесте «Открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением (модификация А. Л. Маркеля) до начала введений сочетаний препаратов (исходный уровень) и на следующий день после окончания курса введений. В течение 3 мин фиксировали количество пересеченных квадратов и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную активность, заглядываний в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний), физиологические отправления (количество дефекаций и уринизаций). Статистическую значимость различий оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала – Уоллиса.

## Результаты исследования

Животные всех групп удовлетворительно перенесли введение препаратов. Гибели крыс в этот период не отмечалось. Не было отрицательного влияния на динамику массы тела животных. Общее состояние и поведение крыс различались между группами и по сравнению с исходными показателями.

В 1-й группе крыс, получавших комбинацию Mxf + Lzd + Cs + Pto, наблюдали значительное огра-

ничение горизонтальной двигательной активности на 47,6% по сравнению с исходными показателями, резкое снижение (в 5 раз) исследовательской активности и в 2,8 раза уменьшение количества грумингов, что свидетельствует об эмоциональном угнетении. Частота физиологических отправлений не изменилась или даже увеличилась (дефекации), что свидетельствует об отсутствии чувства страха у животных (табл.).

Во 2-й группе у крыс, получавших комбинацию Mxf + Bdq + Cs + Z, снижение горизонтальной активности было незначительным (на 20,3% по сравнению с исходными значениями), в 1,5 раза снизилась исследовательская активность, резко (в 9,5 раза) уменьшилось количество грумингов. У крыс не наблюдалось угнетение физиологических отправлений.

В 3-й группе крыс, получавших комбинацию Bdq + Lzd + Cfz + Z, наблюдалось выраженное эмоциональное угнетение: количество грумингов более чем в 10 раз было меньше по сравнению с исходными данными у этих животных. Изменения других показателей (локомоция, исследовательская реакция, физиологические отправления) были незначительными.

Таким образом, у всех животных отсутствовало чувство страха, но все испытывали эмоциональное угнетение, особенно во 2-й и в 3-й группе. Дополнительно у крыс 1-й группы наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности, что позволяет сделать вывод о более выраженном нейротоксическом эффекте комбинации Mxf + Lzd + Cs + Pto.

Комбинация Mxf + Lzd + Cs + Pto составлена из препаратов, для которых характерно наличие нейротоксического потенциала разной степени выраженности. Велика вероятность того, что в этой схеме именно сочетание линезолида с циклосерином усиливает токсический потенциал моксифлоксацина. О потенцирующем влиянии циклосерина на токсичность линезолида указывали M. Jaspard et al. [9], а на усиление токсичности моксифлоксацина – J. S. Kass и W. X. Shandera. [10]. Традиционный противотуберкулезный препарат протионамид также обладает

нейротоксическим потенциалом, а при совместном применении с циклосерином отмечается аддитивный эффект на ЦНС.

В ранее проведенных нами экспериментальных исследованиях [2] была дана комплексная оценка токсичности комбинаций для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), состоящих из препаратов из группы А (Mxf + Lzd + Bdq) в сочетании с одним из препаратов В (циклосерином) или С группы (протионамид или пиперазидин): Mxf + Bdq + Lzd + Cs; Mxf + Bdq + Lzd + Pto; Mxf + Bdq + Lzd + Z. Дополнительно одновременно с пероральным введением указанных комбинаций всем крысам внутримышечно вводили капреомицин.

На фоне выраженного общетоксического действия с преобладанием нефротоксического компонента поведенческие реакции у всех опытных крыс характеризовались резко сниженной двигательной и исследовательской активностью, эмоциональным угнетением и чувством страха. Однако в группе, где животные получали комбинацию Mxf + Bdq + Lzd + Cs + Cm, наблюдалась гибель 37,5% животных. Нейротоксический эффект, усиленный нефротоксичностью, обусловленной капреомицином, проявился не только в форме нарушений моторных и интегративных функций мозга, но, очевидно, и повреждением механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем. Как следует из сравнения двух экспериментов, использование инъекционных препаратов, обладающих выраженной нефро- и нейротоксичностью (капреомицин или аминогликозиды), существенно ухудшает прогноз безопасности и переносимости схем лечения. На высокую частоту и выраженность нейротоксических реакций при использовании схем химиотерапии МЛУ-ТБ с включением капреомицина, циклосерина и фторхинолонов указывали многие авторы [5, 6].

## Заключение

Современная стратегия химиотерапии, направленная на применение полностью пероральных

**Таблица. Показатели поведенческих реакций у крыс опытных групп до (исходные) и после окончания введения комбинаций препаратов (через 14 сут)**

*Table. Parameters of behavioral reactions in rats from the experimental groups before (initial) and after the end of drug combinations administration (after 14 days)*

№ группы, срок	Поведенческие реакции, M ± m					
	пересеченные квадраты	стойки	заглядывания в норки	груминг	дефекации	уринизации
1-я, исходные	41,60 ± 5,59	8,10 ± 1,71	5,20 ± 1,24	1,70 ± 0,65	1,00 ± 0,67	0,70 ± 0,21
1-я, через 14 сут	28,1 ± 3,0	7,50 ± 1,13	1,00 ± 0,26	0,60 ± 0,22	1,5 ± 0,6	0,70 ± 0,21
2-я, исходные	41,40 ± 3,66	11,20 ± 1,75	5,00 ± 0,78	3,80 ± 0,83	0,2 ± 0,2	0,60 ± 0,27
2-я, через 14 сут	33,00 ± 5,09	11,20 ± 1,79	3,40 ± 0,69	0,40 ± 0,16	0,70 ± 0,34	0,50 ± 0,17
3-я, исходные	32,8 ± 5,0	11,60 ± 2,13	2,90 ± 0,81	4,30 ± 1,17	0,50 ± 0,31	1,80 ± 0,77
3-я, через 14 сут	28,70 ± 5,74	9,00 ± 1,95	2,90 ± 1,08	0,40 ± 0,16	0,70 ± 0,21	1,30 ± 0,16

схем терапии, позволит снизить риски тяжелых токсических реакций, обусловленных инъекционными препаратами. Однако и в пероральных схемах невозможно избежать фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия слагаемых комбинаций и развития побочных реакций. По мнению M. Hurkacz et al. [8], неврологические расстройства потенциально обратимы, если их быстро распознать и скорректировать. Как показал

наш эксперимент, изменения поведенческих реакций у крыс на различные сочетания препаратов существенно различаются и могут проявляться в форме моторных, сенсорных и когнитивных расстройств и, соответственно, требуют использования разных подходов для их коррекции. Комбинацию Mxf + Lzd + Cs + Pto можно использовать в качестве модели для подбора корректоров в условиях эксперимента.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
2. Можожина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 25-30. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
3. Можожина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
4. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
5. Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
6. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3 – С. 35-43.
7. Bressler A. M., Zimmer S. M., Gilmore J. L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – № 4. – P. 528-531.
8. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? // *Molecules.* – 2021. – № 26 (24). – P. 7456.
9. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800.
10. Kass J. S., Shandera W. X. Nervous system effects of antituberculosis therapy // *CNS Drugs.* – 2010. – № 24. – P. 655-667.
11. Nambiar S., Rellosa N., Wassel R. T., Borders-Hemphill V., Bradley J. S. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children // *Pediatrics.* – 2011. – № 127. – P. e1528-e1532.
12. Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Alavi S. A. N. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study // *Neurol. India.* – 2018. – № 66. – P. 1732-1740.
13. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System // *Front. Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 428.

#### REFERENCES

1. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
2. Mozhokina G.N., Zyuzya Yu.R., Petrova L.Yu., Samoilova A.G., Vasilyeva I.A. Toxicity of treatment regimens for drugresistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2021, vol. 66, no. 11-12, pp. 25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
3. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
4. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
5. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
6. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
7. Bressler A.M., Zimmer S.M., Gilmore J.L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, no. 4, pp. 528-531.
8. Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the nervous system-which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*, 2021, no. 26 (24), pp. 7456.
9. Jaspard M., Butel N., El Helali N., Marigot-Outtandy D., Guillot H., Peytavin G., Veziris N., Bodaghi B., Flandre P., Petitjean G., Caumes E., Pourcher V. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 8, pp. 1792-1800.
10. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 2010, no. 24, pp. 655-667.
11. Nambiar S., Rellosa N., Wassel R.T., Borders-Hemphill V., Bradley J.S. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children. *Pediatrics*, 2011, no. 127, pp. e1528-e1532.
12. Rezaei N.J., Bazzazi A.M., Alavi S.A.N. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol. India*, 2018, no. 66, pp. 1732-1740.
13. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.*, 2020, no. 11, pp. 428.

14. Vinh D. C., Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability // *J. Infect.* – 2009. – № 59, Suppl. 1. – P. S59-S74.
15. Yang T. W., Park H. O., Jang H. N., Yang J. H., Kim S. H., Moon S. H., Byun J. H., Lee C. E., Kim J. W., Kang D. H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: a retrospective study // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – № 96. – P. e7482.
14. Vinh D.C., Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J. Infect.*, 2009, no. 59, suppl. 1, pp. S59-S74.
15. Yang T.W., Park H.O., Jang H.N., Yang J.H., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Lee C.E., Kim J.W., Kang D.H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, no. 96, pp. e7482.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.

**Можокина Галина Николаевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.  
E-mail: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук,  
первый заместитель директора по научной работе.  
E-mail: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел.: (495) 6311515, доб. 1001.  
E-mail: [nmrc@nmrc.ru](mailto:nmrc@nmrc.ru)

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
заведующая кафедрой фтизиатрии ЛФ.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

**Бурмистрова Ирина Александровна**

врач.  
E-mail: [dr.burmistrova@mail.ru](mailto:dr.burmistrova@mail.ru)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,  
Moscow, 127473.

**Galina N. Mozhokina**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection.  
Email: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

**Anastasiya G. Samoiloვა**

Doctor of Medical Sciences,  
First Deputy Director for Research.  
Email: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone: (495 ) 6311515, ext. 1001.  
Email: [nmrc@nmrc.ru](mailto:nmrc@nmrc.ru)

Pirogov Russian National Research Medical University,  
Russian Ministry of Health,  
Head of Phthisiology Department, General Medicine Faculty.  
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

**Irina A. Burmistrova**

Physician.  
Email: [dr.burmistrova@mail.ru](mailto:dr.burmistrova@mail.ru)

Поступила 4.05.2022

Submitted as of 4.05.2022