

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.61-002-092.4:612.0171

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-2-18-27>



РОЛЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ВАЙЛЕНКО Д. С. ✉, ТАНАКИНА Т. П., БАРАНОВА В. В.

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, кв-л 50-летия Обороны Луганска, д. 1Г, г. Луганск, г.о. Луганский, Луганская Народная Республика, 291045, Россия

Основные положения

Лекарственно-индуцированные заболевания внутренних органов по сей день остаются актуальной проблемой медицинского сообщества. Данная работа направлена на определение патогенетических механизмов развития тубулоинтерстициального лекарственно-индуцированного поражения почек, изучение звеньев развития патологического процесса на фоне сочетанного применения антибактериальных препаратов.

Резюме

Лекарственно-индуцированные поражения почек – одна из предотвратимых, но распространенных причин острой и хронической почечной недостаточности. Изучение их механизмов развития, диагностики и профилактики необходимо для улучшения нефрологических исходов у пациентов. **Цель.** Выявить динамику и патогенетические механизмы хронического тубулоинтерстициального повреждения почек на фоне длительного приема противотуберкулезных препаратов, применяемых в лечении чувствительного туберкулеза. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 50 самцах белых беспородных крыс массой 250–260 г. Сформированы опытные и контрольные группы, по 10 крыс в каждой. Контрольная группа состояла из группы исходного и двух групп динамического контроля. Опытная группа получала комбинацию противотуберкулезных препаратов: изониазид, рифампицин, этамбутол и пиперазидин. Длительность исследования составила 120 дней. Проведен иммуногистохимический анализ ткани почки и оценивались показатели: CD3; CD20 и виментин.

Результаты. В ранее проведенном исследовании длительное введение противотуберкулезных препаратов вызывало развитие хро-

нического тубулоинтерстициального нефрита у крыс. Для уточнения механизмов повреждения выполнен иммуногистохимический анализ. На 60-е сутки в опытной группе количество CD3+ клеток в интерстиции составило 17,9 [16,65; 20,35] против 3,1 [2,75; 3,4] в контроле ($p < 0,01$); к 120-м суткам оно возросло до 19,6 [18,45; 21,1]. Для CD20+ клеток динамика была аналогичной: на 60-е сутки – 21,6 [19,6; 24,0], на 120-е – 26,5 [23,25; 28,65] ($p < 0,05$). Доля виментин-позитивных канальцев увеличилась до 35,4 % [31,9; 37,95] на 60-е, до 58,9 % [54,15; 63,4] на 120-е сутки. Функциональные нарушения подтверждены биохимически. **Заключение.** Длительное воздействие противотуберкулезными препаратами привело к развитию прогрессирующего хронического тубулоинтерстициального повреждения почек крыс. Гистологически процесс нефротоксичности характеризуется дистрофией, воспалением и признаками некроза эпителия канальцев. Ключевым звеном прогрессирования повреждения является активация эпителиально-мезенхимального перехода, о чем свидетельствует значительное увеличение экспрессии виментина в интерстиции и канальцевом эпителии почечной паренхимы на поздних стадиях.

Ключевые слова: токсическая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит, иммуногистохимия, экспериментальная модель

Корреспонденцию адресовать:

Вайленко Дарья Сергеевна, 291045, Россия, ЛНР, г. о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия Обороны Луганска, д. 1Г, E-mail: daryavailenko@mail.ru

© Вайленко Д.С. и др.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и полученного разрешения Локального этического комитета ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (№3 от 21.11.2023 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и

потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Собственные средства.

Для цитирования:

Вайленко Д. С., Тананакина Т. П., Баранова В. В. Роль мезенхимальной активации и иммунновоспалительного ответа в патогенезе лекарственно-индуцированного хронического тубулоинтерстициального поражения почек (экспериментальное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2026;11(2):18-27. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-2-18-27>

Поступила:

07.02.2026

Поступила после доработки:

11.03.2026

Принята в печать:

29.05.2026

Дата печати:

25.06.2026

Сокращения

ХБП – хроническая болезнь почек

ОПП – острое повреждение почек

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

НПВП – нестероидные

противовоспалительные препараты

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ПТП – противотуберкулезные препараты

ОГ – опытная группа

КГ – контрольная группа

ORIGINAL RESEARCH
PATHOPHYSIOLOGY

THE ROLE OF MESENCHYMAL ACTIVATION AND IMMUNE-INFLAMMATORY RESPONSES IN THE PATHOGENESIS OF DRUG-INDUCED CHRONIC TUBULOINTERSTITIAL RENAL INJURY (AN EXPERIMENTAL STUDY)

DARIA S. VAILENKO ✉, TATYANA P. TANANAKINA, VIKTORIYA V. BARANOVA

Saint Luka Lugansk State Medical University, kv-1 50-th anniversary of the defense of Lugansk, 1G, Lugansk People's Republic, Lugansk, 291045, Russian Federation

HIGHLIGHTS

Drug-induced diseases of internal organs continue to be a relevant issue in clinical medicine. The present work focuses on elucidating the pathogenetic mechanisms of drug-induced tubulointerstitial renal damage and on identifying the key stages of the pathological process progression under conditions of combined antibacterial therapy.

Abstract

Drug-induced kidney injuries are a preventable yet common cause of acute and chronic renal failure. Studying their mechanisms of development, diagnosis, and prevention is essential for improving renal outcomes. **Aim.** To identify the dynamics and pathogenetic mechanisms of chronic tubulointerstitial kidney injury during prolonged administration of anti-tuberculosis drugs used for treating sensitive tuberculosis. **Materials and Methods.** The experiment was conducted on 50 male outbred white rats weighing 250–260 g. Experimental and control groups (10 rats each) were formed. The control group comprised a baseline and two dynamic control subgroups. The experimental group received a combination of anti-tuberculosis drugs: isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. The study duration was 120 days. The following markers were assessed semi-quantitatively: CD3, CD20, and vimentin. **Results.** In a previous study, prolonged administration of anti-tuberculosis drugs induced chronic tubulointerstitial

nephritis in rats. To elucidate the underlying mechanisms, immunohistochemical analysis was performed. On day 60, the number of CD3+ cells in the interstitium of the experimental group was 17.9 [16.65; 20.35] compared to 3.1 [2.75; 3.4] in the control group ($p < 0.01$); by day 120, it increased to 19.6 [18.45; 21.1]. A similar trend was observed for CD20+ cells: 21.6 [19.6; 24.0] on day 60 and 26.5 [23.25; 28.65] on day 120 ($p < 0.05$). The proportion of vimentin-positive tubules increased to 35.4 % [31.9; 37.95] on day 60 and to 58.9 % [54.15; 63.4] on day 120. Functional impairment was confirmed biochemically. **Conclusion.** Long-term anti-tuberculosis treatment induced progressive chronic tubulointerstitial renal injury in rats, characterized histologically by tubular epithelial dystrophy, inflammation, and necrosis. Injury progression was driven by activation of the epithelial-mesenchymal transition, marked by significantly increased vimentin expression in the interstitium and tubular epithelium.

Keywords: toxic nephropathy, tubulointerstitial nephritis, immunohistochemistry, experimental model

Corresponding author:

Dr. Daria S. Vailenko, kv-1 50-th Anniversary of the defense of Lugansk, 1G, Lugansk, Lugansk People's Republic, Lugansk, 291045, Russia, E-mail: daryavailenko@mail.ru
© Daria S. Vailenko, et. al.

Ethics Statement. The study was conducted in accordance with the principles of bioethics and with the approval of the Local Ethics Committee of the FSBEI HI St. Luka LSMU of MOH of Russia (№3 21.11.2023).

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The study was performed without external funding.

For citation:

Daria S. Vailenko, Tatyana P. Tananakina, Viktoriya V. Baranova. The role of mesenchymal activation and immune-inflammatory responses in the pathogenesis of drug-induced chronic tubulointerstitial renal injury (an experimental study). *Fundamental and Clinical Medicine*. 2026;11(2):18-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-2-18-27>

Received:
07.02.2026

Received in revised form:
11.03.2026

Accepted:
29.05.2026

Published:
25.06.2026

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой одну из наиболее значимых проблем глобального общественного здравоохранения XXI века. По последним оценкам, в 2021 году от ХБП страдало около 674 миллионов человек в мире, при этом бремя болезни продолжает расти, особенно в регионах с низким социодемографическим индексом [1]. С учетом острого повреждения почек (ОПП) общее число людей с заболеваниями почечной системы достигает 850 миллионов, что делает ХБП седьмым ведущим фактором риска смертности в мире [2].

Лекарственно-индуцированные поражения почек, и в особенности острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), являются одной из предотвратимых и в то же время широко распространенных причин как ОПП, так и последующего развития ХБП [3]. Широкое применение потенциально нефротоксичных препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), ингибиторы протонной помпы (ИПП) и многие антибиотики, превратило эту проблему из узкоспециальной в одну из наиболее актуальных в клинической практике. Особую тревогу вызывает тот факт, что субклиническое или поздно диагностированное лекарственное повреждение канальцев и интерстиция может прогрессировать в необратимый интерстициальный фиброз и ХБП, создавая «тихий» путь к терминальной почечной недостаточности [4, 5, 6].

Патофизиология и эпидемиология лекарственного тубулоинтерстициального нефрита сложна и разнообразна [7, 8]. Повреждение может развиваться по нескольким механизмам:

- Иммуно-аллергический (гиперсенситивный) механизм (Т-клеточно-опосредованная реакция гиперчувствительности IV типа), характерный для многих антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) и проявляющийся классической триадой: лихорадка, сыпь, эозинофилия.
- Прямое токсическое действие на клетки канальцевого эпителия, приводящее к острому канальцевому некрозу (например, при применении аминогликозидов, противогрибковых препаратов).
- Кристаллурия с обструкцией канальцев (например, при применении ацикловира, сульфаниламидов).

Наиболее частыми классами препаратов, вызывающими ТИН, являются: НПВП, антибиотики и ИПП, популярность которых сделала их

одной из ведущих причин ТИН в последние годы [9]. Ключевой диагностической и прогностической проблемой является атипичное и малосимптомное течение лекарственного ТИН, особенно у пожилых пациентов и при применении ИПП и НПВП, когда отсутствуют классические признаки аллергии, а единственным проявлением выступает изолированное ухудшение функции почек. Это приводит к гиподиагностике, запоздалой отмене препарата-агента и, как следствие, к хронизации процесса с развитием фиброза. Пожилые пациенты находятся в группе особого риска из-за распространенной полипрагмазии, возрастного снижения почечного резерва и более высокой частоты предшествующей ХБП.

Таким образом, лекарственно-индуцированные тубулоинтерстициальные поражения почек выступают наглядным примером предотвратимой причины, вносящей существенный вклад в глобальную эпидемию ХБП. Комплексное изучение их распространенности, механизмов развития, ранних маркеров диагностики и подходов к профилактике является критически важным для улучшения нефрологических исходов у отдельных пациентов [10, 11, 12, 13]. Данная работа направлена на анализ динамики токсического воздействия комбинации противотуберкулезных препаратов и значимости лекарственного тубулоинтерстициального нефрита в структуре ХБП.

Цель исследования

Выявить динамику и патогенетические механизмы хронического тубулоинтерстициального повреждения почек на фоне длительного приема противотуберкулезных препаратов, применяемых в лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на 50 половозрелых самцах белых беспородных крыс со стартовой массой 250–260 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при соблюдении правил лабораторной практики. С целью моделирования длительной фармакотерапии были сформированы опытные и интактные группы (группы контроля) по 10 крыс в каждой. Противотуберкулезные препараты (ПТП) вводили перорально через желудочный зонд в течение 120 дней. Дозировки всех лекарственных средств рассчитывали

на массу тела животного в соответствии с руководством по пересчету доз с учетом коэффициента площади поверхности тела [14]. Животные каждой из групп выводились из исследования последовательно на 60 и 120 день, таким образом, сформированы пять групп.

Контрольная группа состояла из группы исходного контроля (КГ0), животные которой подверглись эвтаназии в начале эксперимента для получения базовых морфологических показателей, и группы динамического контроля (КГ1 и КГ2), где крысы содержались в идентичных условиях в течение 60 и 120 дней соответственно без какого-либо фармакологического вмешательства.

Опытная группа (ОГ) включала группу, которую выводили из эксперимента на 60 день – ОГ1, и группу, эвтаназия которой проводилась на 120 день – ОГ2. Животные опытных групп получали комбинацию ПТП, соответствующую клиническим рекомендациям по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза [15]. Ежедневная схема включала: изониазид (14 мг/кг), рифампицин (28 мг/кг), этамбутол (56 мг/кг) и пиразинамид (70 мг/кг).

Эвтаназию животных всех групп проводили под эфирным наркозом, предварительно осуществив забор крови у крыс из бедренной вены. Все манипуляции с животными производились с соблюдением биоэтических норм.

Определение мочевины в сыворотке крови производилось с применением коммерческого диагностического набора «Cormay Liquick Cor-UREA» 2-310, креатинина – с применением коммерческого диагностического набора «Cormay Licquick Cor-CREA ENZYMATIC» 2-287. Для проведения анализа, регистрации и контроля качества проведенных исследований использовался анализатор «ACCENT 300» производителя «PZ CORMAY». Расчет скорости клубочковой фильтрации производился при помощи расчетного метода.

Образцы тканей крыс фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин по стандартной методике. С полученных парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 4–5 мкм, которые монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием.

В ИГХ исследовании рассматривались следующие показатели: CD3 клетки – как маркер зрелых Т-лимфоцитов для выявления активного иммунного ответа; CD20 – как специфич-

еский мембранный маркер зрелых В-лимфоцитов, которые являются предшественниками плазматических клеток, продуцирующих антитела; виментин (Vim) – как белок промежуточных филаментов, маркер клеток мезенхимального происхождения.

После депарафинизации и регидратации препаратов с целью демаскировки антигенов проводили тепловую обработку срезов в цитратном буфере (варочный буфер TRIS-EDTA pH 6,0) (для CD3, CD20 и Vimentin) с использованием водяной бани в течение 30 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали в 3 % растворе перекиси водорода в течение 10–15 минут при комнатной температуре. Для предотвращения неспецифического связывания антител срезы обрабатывали промывочным TBS-буфером (pH 7,6).

Далее проводили инкубацию с первичными антителами:

CD3 (поликлональные антитела кролика, Diagnostic BioSystems, США, кат. № RP005) – для выявления Т-лимфоцитов. Антитела использовали в разведении 1:50. Инкубацию проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Оценивали мембранное и цитоплазматическое окрашивание.

CD20 (моноклональные антитела мыши, клон L26, Diagnostic BioSystems, США, кат. № Mob004) – для выявления В-лимфоцитов. Антитела использовали в разведении 1:100. Инкубацию проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Оценивали мембранное окрашивание.

Vimentin (моноклональные антитела мыши, клон V9, Diagnostic BioSystems, США, кат. № Mob090) – для выявления клеток мезенхимального происхождения (фибробластов, эндотелия). Антитела использовали в разведении 1:100. Инкубацию проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Оценивали цитоплазматическое окрашивание.

Визуализацию продуктов реакции осуществляли с помощью универсальной двухстадийной системы детекции PrimeVision (антитела к IgG мыши/кролика – HRP/DAB), ООО «Праймбиомед», согласно протоколу производителя. В качестве хромогена использовали диаминобензидин, инкубацию проводили до появления коричневого окрашивания, контролируя реакцию под микроскопом. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, обезживали и заключали под покровное стекло.

Иммуногистохимическое окрашивание оценивали с использованием микроскопа Carl ZEISS Primo Star при увеличении $\times 400$. В каждом срезе два исследователя анализировали не менее 10 случайных полей зрения. Экспрессию CD3 и CD20 количественно оценивали путем подсчета числа иммунопозитивных клеток, данные представляли как среднее количество клеток на поле зрения. Для анализа экспрессии виментина, учитывая его появление в тубулярном эпителии при патологии, подсчитывали долю виментин-положительных канальцев. Для этого в каждом поле зрения определяли общее количество канальцев и количество канальцев, содержащих эпителиальные клетки с коричневым цитоплазматическим окрашиванием. Результат выражали в процентах (количество позитивных канальцев / общее количество канальцев $\times 100\%$).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel. Нормальность распределения определялась при помощи теста Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводилось методами непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в виде $p < 0,001$.

Результаты

В наших ранее опубликованных исследованиях [16, 17], посвященных патоморфологическому анализу почек крыс на фоне приема комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП), были получены статистически значимые данные, свидетельствующие о развитии лекарственно-индуцированного тубулоинтерстициального повреждения. Морфометрический анализ выявил достоверное уменьшение удельного объема эпителия проксимальных извитых канальцев в опытных группах, по сравнению с контролем, одновременно наблюдалось компенсаторное расширение просветов канальцев. Гистологическая картина характеризовалась дистрофией и деструкцией апикальных отделов эпителиоцитов, потерей щеточной каемки, вакуолизацией цитоплазмы и появлением в просветах белкового детрита. Полученные данные позволили сделать вывод о развитии у животных хронического лекарственного поражения по типу тубулоинтерстициального нефрита (**рисунок 1а**).

Для подтверждения выявленных изменений нами были проведены гистохимические исследования, позволяющие оценить клеточно-опосредованное воспаление.

Между группами контроля на разных сроках исследования среди групп КГ0, КГ1 и КГ2 статистически значимых различий выявлено не бы-

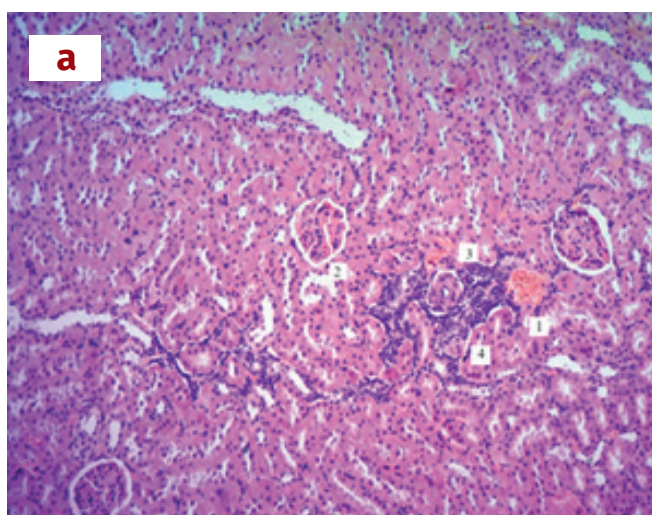


Рисунок 1. Микроскопическое исследование срезов почек крыс, получавших препараты I ряда в течение 60 дней (окраска гематоксилин и эозин): А 1 – неравномерное полнокровие сосудов; 2 – стаза в капиллярах и междольковых артериях; 3 – мелкие и средние кровоизлияния в паренхиме, 4 – воспалительные инфильтраты в строме (увеличение $\times 100$). Б 1 – эпителиальные клетки с потерей щеточной каемки, пузырчатый апикальным краем более плотной эозинофильной цитоплазмы; 2 – увеличение просветов канальцев (увеличение $\times 400$)

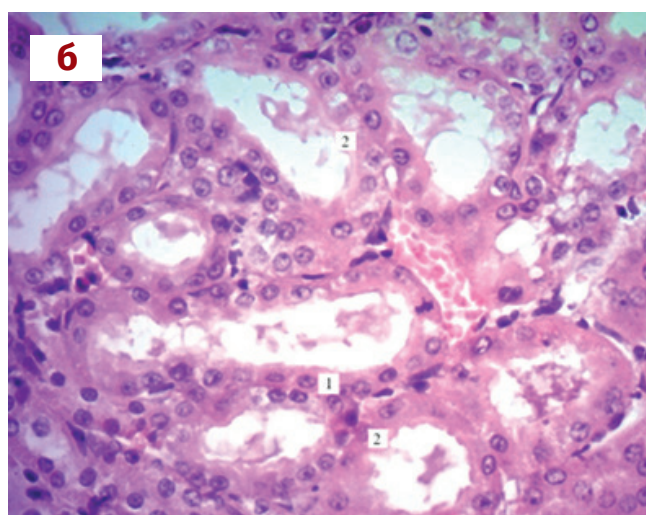


Figure 1. Microscopic examination of kidney sections from rats treated with first-line drugs for 60 days (hematoxylin and eosin staining): А 1 – uneven vascular congestion; 2 – stasis in capillaries and interlobular arteries; 3 – small and medium-sized hemorrhages in the parenchyma; 4 – inflammatory infiltrates in the stroma. (magnification $\times 100$) Б 1 – epithelial cells with loss of the brush border, a vacuolated apical edge, and denser eosinophilic cytoplasm; 2 – dilated tubular lumens (magnification $\times 400$)

ло. По сравнению с группой контроля (рисунок 2а), на 60-е сутки исследования у животных ОГ1 наблюдались скопления и рассеянные CD3 клетки, как диффузно в интерстиции, так и перива-

скулярно (рисунок 2б). Как видно из таблицы 1, по группе число CD3 клеток составило 17,90 [16,65;20,35], что было статистически значимо больше ($p < 0,01$), чем в КГ1 (таблица 1).

Группа (n = 15)/ Group (n = 15)	CD3 кл/в поле зрения/ CD3 cells/field of view	CD20 кл/в поле зрения/ CD20 cells/field of view	% Виментин + канальцев/ % Vimentin-positive tubules
	Me [25 %; 75 %]	Me [25 %; 75 %]	Me [25 %; 75 %]
КГ 1 (0 день)/CG1 (Day 0)	3,10 [2,75; 3,40]	2,40 [2,10; 2,70]	3,90 [3,70; 4,15]
КГ 2 (60 день)/ CG 2 (Day 60)	3,20 [2,85; 3,70]	2,30 [2,15; 2,95]	3,90 [3,60; 4,40]
КГ 3 (120 день) /CG 3 (Day 120)	2,90 [2,45; 3,30]	2,40 [1,80; 2,65]	4,20 [4,00; 4,55]
ОГ 1 (60 день)/ EG 1 (Day 60)	17,90 [16,65; 20,35]*	21,60 [19,60; 24,0]*	35,40 [31,90; 37,95]*
ОГ 2 (120 день)/ EG 2 (Day 120)	19,60 [18,45; 21,10]* ^Δ	26,50 [23,25; 28,65]* ^Δ	58,90 [54,15; 63,40]* ^Δ

Примечание: * $p \leq 0,05$ достоверное отличие показателей ОГ1, по сравнению с исходными значениями групп контроля аналогичного срока; $\Delta p \leq 0,05$ достоверное отличие показателей ОГ2 по сравнению с показателями ОГ1.

Note: * $p \leq 0,05$ indicates a significant difference in EG1 parameters compared to baseline values of the control groups at the corresponding time point; $\Delta p \leq 0,05$ indicates a significant difference in EG2 parameters compared to EG1 parameters.

У животных ОГ2 на 120-й день эксперимента наблюдалась уже умеренная инфильтрация CD3 клеток (множественные очаги) – 19,60

[18,45; 21,10] клеток в поле зрения, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в ОГ1 17,90 [16,65; 20,35] (рисунок 2в).

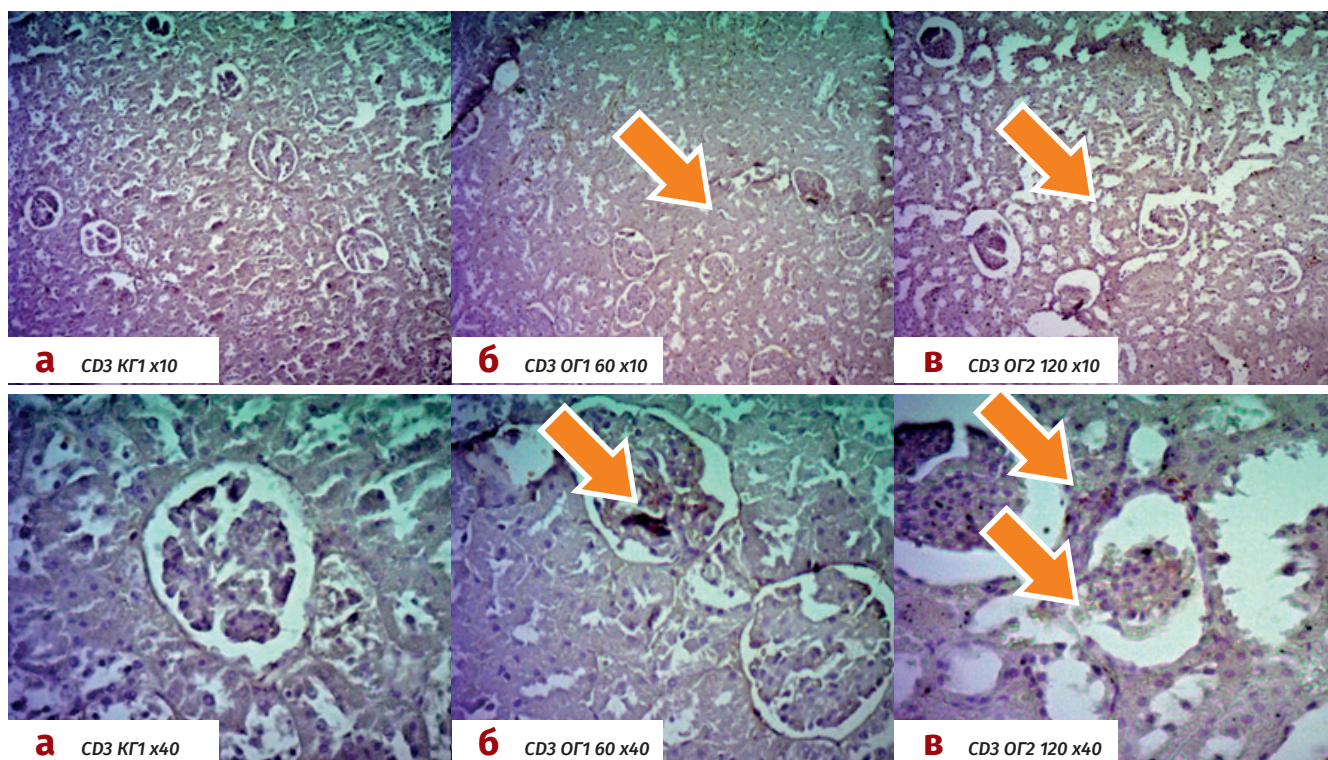


Рисунок 2.

Микрофотографии с инфильтрацией CD3 при разном увеличении: а) – группа контроля; б) – опытная группа на сроке 60 суток; в) – опытная группа на сроке 120 суток

Figure 2.

Microphotographs of CD3+ cell infiltration at different magnifications: a) – control group; б) – experimental group at day 60; в) – experimental group at day 120)

Таблица 1. Показатели ИГХ исследования контрольных (КГ) и опытных (ОГ) групп в разные сроки эксперимента

Table 1. Immunohistochemical findings in the control (CG) and experimental (EG) groups at different time points of the experiment

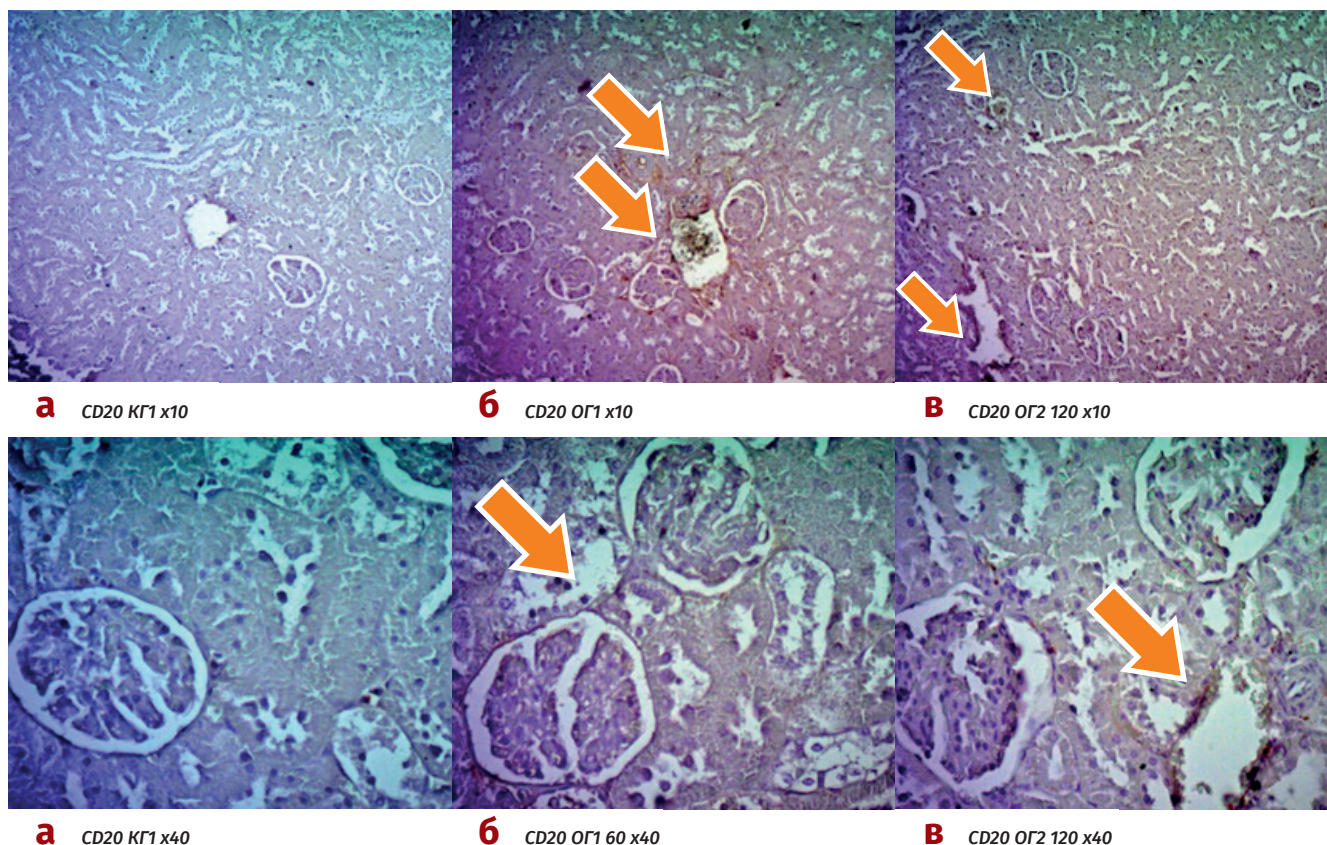


Рисунок 3.
Микрофотографии с инфильтрацией CD20 при разном увеличении (а – группа контроля, б – опытная группа на сроке 60 суток, в – опытная группа на сроке 120 суток)

Figure 3.
Microphotographs of CD20+ cell infiltration at different magnifications (a – control group, b – experimental group at day 60, c – experimental group at day 120)

Накопление в интерстиции CD3+ клеток, маркеров зрелых Т-лимфоцитов, может указывать на активный иммунный ответ и являться признаком хронического интерстициального воспаления, вызванного токсическим поражением почек.

Выраженная В-клеточная инфильтрация интерстиция почек крыс на 120-й день эксперимента свидетельствует о хронизации воспаления, которое может перейти в фиброз паренхимы, впоследствии отражающийся на биохимических показателях функции почек.

В эксперименте у крыс ОГ2 на поздней стадии (120 дней) выявляются дискретные узелковые скопления CD20 клеток в интерстиции (**рисунок 3в**) – 26,50 [23,25; 28,65], что было статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в ОГ1 на ранней стадии (60 дней) – 21,60 [19,60; 24,00] клеток в поле зрения (**рисунок 3б**). Эти показатели были статистически значимо больше, чем в контрольных группах ($p < 0,01$) (**рисунок 3а**).

Выявленные изменения подтверждают, что активация мезенхимального фенотипа является центральным звеном в прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения.

Была проведена оценка количества виментин-позитивных (Vim+) клеток в интерстиции

и появление выраженной Vim-экспрессии в эпителии канальцев. У животных КГ этот критерий выражен не был (**таблица 1, рисунок 4а**). На 60-й день эксперимента в ОГ1 доля (%) Виментин + канальцев составлял 35,40 [31,90; 37,95] (**рисунок 4б**), к 120-му дню в ОГ2 – он был статистически значимо выше ($p < 0,05$) и составлял 58,90 [54,15; 63,40] (**рисунок 4в**). Это может свидетельствовать об активном процессе эпителиально-мезенхимального перехода у крыс опытной группы и также указывать на развитие интерстициального фиброза.

Полученные данные подтверждают, что активация мезенхимального фенотипа является центральным звеном в прогрессировании тубулоинтерстициального повреждения.

Развивающиеся гистологические процессы в интерстиции почек приводят к функциональным нарушениям их работы, что подтверждается изменениями биохимических показателей крови (уровня сывороточного креатинина и мочевины) и показателя функции почек – СКФ. У интактных животных на протяжении эксперимента эти показатели не изменялись. На 60-й день эксперимента в ОГ1 значения креатинина были статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в КГ1, и состав-

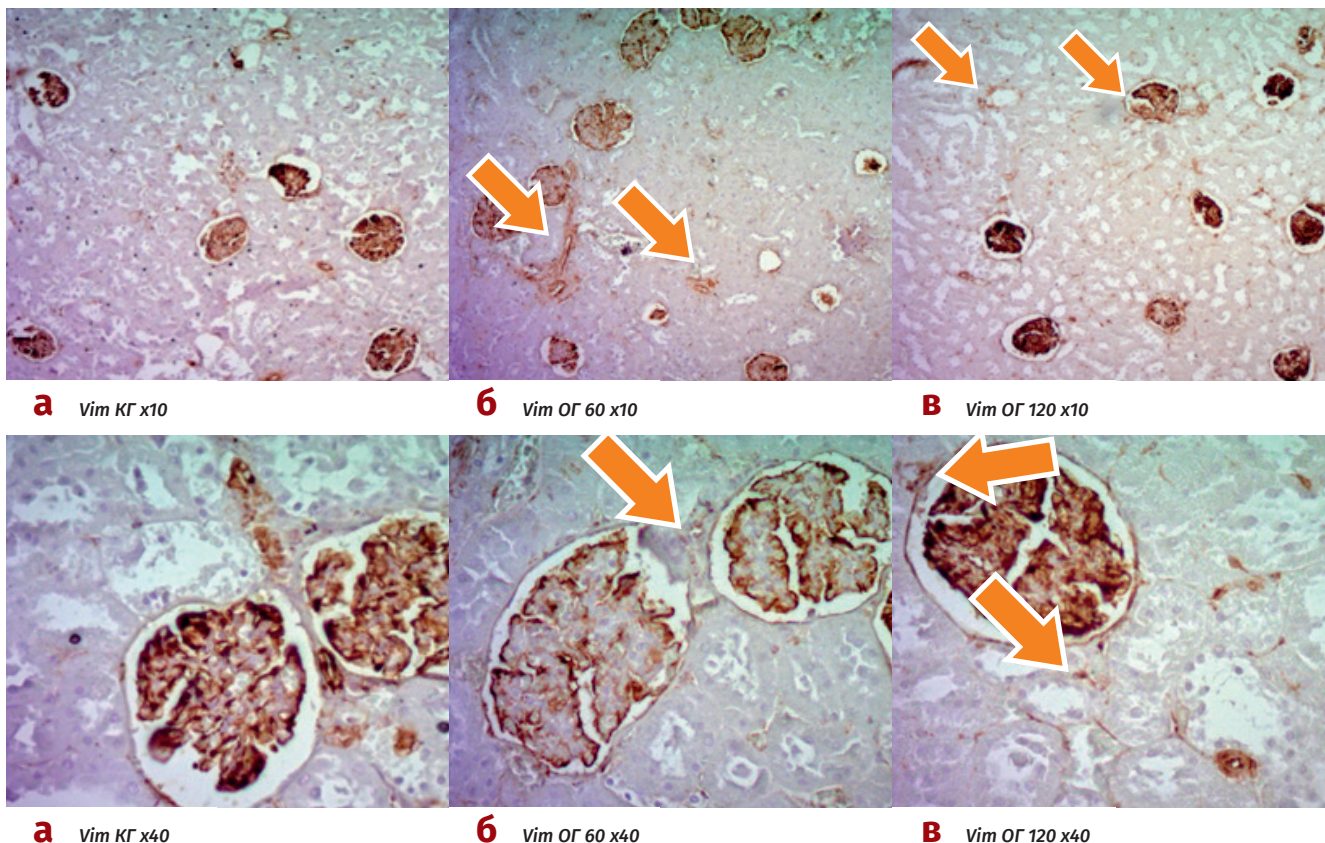


Рисунок 4.
Микрофотографии с инфильтрацией Vim при разном увеличении:
а) – группа контроля; б) – опытная группа на сроке 60 суток; в) – опытная группа на сроке 120 суток

Figure 4.
Microphotographs of Vim+ cell infiltration at different magnifications: а) – control group; б) – experimental group at day 60; в) – experimental group at day 120

лял 76,13 [78,03; 73,78] мкмоль/л и этот показатель в 2 раза увеличился к 120-му дню в ОГ2 – 158,11 [62,10; 154,52] мкмоль/л. Такая же динамика изменений были и для мочевины: ОГ1 – 7,67 [8,06; 7,51] ммоль/л; ОГ2 – 9,83 [10,38; 8,91] ммоль/л ($p < 0,01$). На этом фоне показатель СКФ имел обратную тенденцию и статистически значимо ($p < 0,01$) снижался: ОГ1 – 1,35 [1,37; 1,33] мл/мин/100г;

ОГ2 – 1,13 [1,13; 1,12] мл/мин/100г (таблица 2).

Таким образом, полученные в эксперименте данные указывают на то, что выявленные патогистологические изменения ткани почек на фоне длительного приема комбинации противотуберкулезных препаратов привели к воспалительному поражению почечных клубочков. Как следствие данных изменений, патогенетически была сни-

Группа (n = 15)/ Group (n = 15)	Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, μmol/L	Мочевина, ммоль/л/ Urea, mmol/L	СКФ мл/мин/100г/ GFR, mL/min/100 g
	Me [25 %;75 %]	Me [25 %;75 %]	Me [25 %;75 %]
КГ 1 (0 день)/CG1 (Day 0)	56,48 [59,52; 53,84]	5,43 [5,66;4,88]	1,49 [1,52;1,46]
КГ 2 (60 день)/ CG 2 (Day 60)	57,00 [57,68; 55,24]	5,31 [6,12; 5,16]	1,49 [1,50; 1,44]
КГ 3 (120 день) /CG 3 (Day 120)	56,0 [57,85; 55,2]	5,45 [5,58; 5,24]	1,48 [1,52; 1,47]
ОГ 1 (60 день)/ EG 1 (Day 60)	76,13 [78,03; 73,78] *	7,67 [8,06; 7,51] *	1,35 [1,37; 1,33] *
ОГ 2 (120 день)/ EG 2 (Day 120)	158,11 [62,1; 154,52] *Δ	9,83 [10,38; 8,91] *Δ	1,13 [1,13; 1,12] *Δ

Примечание: * $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными значениями (КГ1); $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями ОГ1.

Note: * $p \leq 0,05$ compared to baseline values (CG1); $p \leq 0,05$ compared to EG1 values.

Таблица 2.
Биохимические показатели крови и функции почек контрольных (КГ) и опытных (ОГ) групп в разные сроки эксперимента

Table 2.
Blood biochemical parameters and renal function in the control (CG) and experimental (EG) groups at different time points of the experiment

жена способность почек фильтровать кровь и выводить креатинин, приведший к повышению его уровня в крови. Это патофизиологически обуславливает, что длительное применение комплекса противотуберкулезных препаратов приводит к значительным морфологическим нарушениям паренхимы почек, развитию воспалительного процесса, переходящего в фиброз. В результате развиваются и функциональные нарушения их работы.

Для более детального изучения патогенетического механизма, развивающихся процессов планируется провести дополнительные ИГХ исследования с использованием более специфичных маркеров фиброза (например, α -SMA) и провести корреляционный анализ данных ИГХ с функциональными тестами.

Заключение

Длительное токсическое воздействие противотуберкулезными препаратами на эксперимен-

тальной модели приводит к развитию прогрессирующего хронического тубулоинтерстициального повреждения почек.

Гистологически процесс характеризуется дистрофией, воспалением и признаками некроза эпителия канальцев. Патогенез включает последовательное вовлечение клеточного (CD3) и гуморального (CD20) звеньев иммунитета, что поддерживает хроническое интерстициальное воспаление.

Ключевым звеном прогрессирования повреждения является активация эпителиально-мезенхимального перехода, о чем свидетельствует значительное увеличение экспрессии виментина в интерстиции и канальцевом эпителии на поздних стадиях.

Полученные данные раскрывают комплексный механизм развития лекарственно-индуцированной нефропатии и указывают на потенциальные мишени для терапевтического вмешательства с целью предотвращения фиброза.

Вклад автора

Д. С. Вайленко: анализ данных и их интерпретация; поиск и оценка литературных источников; написание текста статьи.

Т. П. Тананакина: концепция и дизайн исследования, анализ данных и их интерпретация; переработка важного интеллектуального содержания; утверждение окончательной версии статьи.

В. В. Баранова: концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, их интерпретация; написание статьи и переработка ее важного интеллектуального содержания; полная ответственность за содержание.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contribution

Daria S. Vailenko: data analysis and interpretation; literature search and evaluation of sources; manuscript writing.

Tatyana P. Tananagina: concept and design of the study, data analysis and interpretation, revision of important intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Viktoriya V. Baranova: concept and design of the study, acquisition and analysis of data, interpretation of the results; writing the article and critical revision of its important intellectual content; full responsibility for the content.

All authors approved the final version of the article.

Литература:

- Li M.-J., Liu H.-Y., Zhang Y.-Q., Li S.-R., Zhang J.-H., Li R. Global burden of chronic kidney disease and its attributable risk factors (1990-2021): an analysis based on the global burden of disease study. *Front. Endocrinol.* 2025;16:1563246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1563246>
- Francis A., Harhay M.N., Ong A.C.M., Tummalaipalli S.L., Ortiz A., Fogo A.B., et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024;20:473-485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>
- Выхристенко Л.Р. Лекарственно-индуцированная нефропатия: краткий обзор профилактики, диагностики, лечения. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2024;2:6-16. <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.2.6> EDN: MHAZOZ.
- Дядык А.И., Кутлер Т.Е. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(7):586-598. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-7-586-598>
- Дядык А.И., Кутлер Т.Е., Цыба И.В., Гнилицкая В., Калуга А. Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика. *Врач.* 2017;11:7-12. EDN: ZVPYMR.
- Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Соколова Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная кристаллическая нефропатия. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;2(134):5-19. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-2-5-19>. EDN: IJUGB.
- Магомедова З.С., Горелова В.Г., Гамзаева А.У., Нурмагомаева З.С. Патогенетические аспекты лекарственной нефропатии. *International Journal of Medicine and Psychology.* 2024;7(4):82-87. <https://doi.org/10.58224/2658-3313-2024-7-4-82-87> EDN: XTMCPOR.
- Шестеркина Ю.В. Фуросемид-ассоциированная нефропатия. Клинические наблюдения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2019;9(8):344. EDN: ANAXLM.
- Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Литвинова С.Н. Лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;4(130):34-50. <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-4-34-50>
- Демидчик Л.А., Ли В.В., Клюев Д.А., Бакирова Р.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Позднякова Е.В. и др. Ранний маркер острого повреждения почек в сыворотке крови пациентов с токсическими нефропатиями. Проспективное исследование. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(2):142-148. <https://doi.org/10.15690/vramn1392> EDN: ERVYMV.
- Жежа В.В., Кузьмин О.Б. Использование биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения для контроля нефропротективной терапии гипертензивных больных с нарушенной функцией почек. *Оренбургский медицинский вестник.* 2020;8(2(30)):33-41. EDN: HWIIFD.
- Миринова С.А., Юдина Ю.С., Ионов М.В., Авдонина Н.Г., Емельянов И.В., Васильева Е.Ю. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(1):44-51. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51>
- Al Shafei N.K., Nour A. Effects of Drugs on Serum Biochemical Profile and Renal Failure in Humans and Experimental Rats: Preliminary Report. *World Vet. J.* 2016;6(1):1-9. ISSN 2322-4568.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-изд.,

- перераб, и доп. М.: Медицина; 2005: 832 с. ISBN 5-225-04219-8.
15. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. Ссылка активна на 24.04.2026. URL: https://gptd-gorlovka.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/1415_kr24A15A19MZ
 16. Вайленко Д.С., Баранова В.В. Патоморфологические изменения почек лабораторных крыс на фоне длительного приема антибактериальных препаратов, активных в отношении микобактерии туберкулеза (препараты первого ряда). *Актуальные проблемы биомедицины-2023: материалы XXIX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, Санкт-Петербург, 30–31 марта 2023 года. СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2023:45–47. EDN: SKCDTK.*
 17. Вайленко Д.С., Баранова В.В., Пустовой Ю. Г., Тананакина Т.П., Телешова О.В., Бургело Е.В. Патоморфологические изменения почек крыс на фоне приема различных комбинаций противотуберкулезных препаратов. *Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека: сборник научных статей по материалам международной научной и методической конференции, Курск, 24–25 марта 2023 года. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. С. 136–151. EDN: FCEFRQ.*

References:

1. Li M-J, Liu H-Y, Zhang Y-Q, Li S-R, Zhang J-H, Li R. Global burden of chronic kidney disease and its attributable risk factors (1990-2021): an analysis based on the global burden of disease study. *Front Endocrinol.* 2024;16:1563246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1563246>
2. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(7):473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>
3. Vykhristenko LR. Drug-induced nephropathy: a brief overview of prevention, diagnosis, treatment drug-induced nephropathy: a brief overview of prevention, diagnosis, treatment. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2024;2:6–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.2.6> EDN: MHAZOZ.
4. Dyadyk AI, Kugler TE. Acute drug-induced tubulointerstitial nephritis. *Almanac of clinical medicine.* 2017;45(7):586–598. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-7-586-598> (In Russ.).
5. Dyadyk AI, Kugler T, Tsyba I, Gnlltskaya V, Kaluga A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms, clinical presentations, prevention. *Vrach.* 2017;11:7–12. (In Russ.). EDN: ZVPYMR.
6. Ostroumova OD, Akimova ES, Sokolova EV, Kochetkov AI. Drug-induced crystalline nephropathy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2022;2(134):5–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-2-5-19> EDN: IJJGB.
7. Magomedova ZS, Gorelova VG, Gamzaeva AU, Nummagomaeva ZS. Pathogenetic aspects of drug-induced nephropathy. *International Journal of Medicine and Psychology.* 2024;7(4):82–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.58224/2658-3313-2024-7-4-82-87> EDN: XTM COP.
8. Shesterkina YUV. Furosemid-assotsirovannaya nefropatiya. Klinicheskiye nablyudeniya. *Bulletin of medical internet conferences.* 2019;9(8):344. (In Russ.). EDN: AHAXLM.
9. Ostroumova OD, Klepikova MV, Litvinova SN. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Siberian medical review.* 2021;4(130):34–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-4-34-50>
10. Demidchik LA, Demidchik LA, Li VV, Klyuev DA, Bakirova RY, Molotov-Luchanskiy VB, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin in patients with toxic nephropathies. prospective study. *Annals of the russian academy of medical sciences.* 2021;76(2):142–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1392> EDN: ERVYUV.
11. Zhezha VV, Kuz'min OB. The use of biomarkers of tubulointerstitial damage to control of the nephroprotective therapy of hypertensive patients with impaired renal function. *Orenburg Medical Bulletin.* 2020;8(2(30)):33–41. (In Russ.). EDN: HWIIDE.
12. Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MA, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasil'eva EYu, et al. Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(1):44-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51>
13. Al Shafei NK, Nour A. Effects of Drugs on Serum Biochemical Profile and Renal Failure in Humans and Experimental Rats: A Preliminary Report. *World Vet J.* 2016;6(1):1–9. ISSN 2322-4568.
14. Khabrieva RU, edit. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv.* 2-nd. Moscow: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.). ISBN 5-225-04219-8.
15. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii 2024.* (In Russ.). Available at: https://gptdgorlovka.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/1415_kr24A15A19MZ Accessed: April 24, 2026.
16. Vailenko DS. Patomorfologicheskie izmeneniya pochek laboratornykh krysov na fone dlitel'nogo priema antibakterial'nykh preparatov, aktivnykh v otnoshenii mikobakterii tuberkuleza (preparaty pervogo ryada). *Aktual'nye problemy biomeditsiny-2023: materialy XXIX Vserossiiskoi konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 30–31 marta 2023 goda.* Saint Petersburg: Pervyi Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. akademika IP Pavlova, 2023. P. 45–47. (In Russ.). EDN: SKCDTK.
17. Vailenko DS, Baranova VV, Pustovoi YG, Tananakiina TP, Telshova OV, Burgelo EV. Patomorfologicheskie izmeneniya pochek krysov na fone priema razlichnykh kombinatsii protivotuberkuleznykh preparatov. *Sovremennye aspekty morfologii, patomorfologii i onkopatologii organizma cheloveka: sbornik nauchnykh statei po materialam mezhdunarodnoi nauchnoi i metodicheskoi konferentsii, Kursk, 24–25 marta 2023 goda.* Kursk: Kurskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2023:136-151. (In Russ.). EDN: FCEFRQ.

Сведения об авторах

Вайленко Дарья Сергеевна ✉, ассистент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0006-6013-4299

Тананакина Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-0978-6009

Баранова Виктория Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0006-6153-7946

Authors

Dr. Daria S. Vailenko ✉, MD, Assistant Lecturer at the Department of Pathophysiology, Saint Luka Lugansk State Medical University.
ORCID: 0009-0006-6013-4299

Prof. Tatyana P. Tananakiina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head at the Department of Physiology., Saint Luka Lugansk State Medical University.
ORCID: 0000-0002-0978-6009

Dr. Victoriya V. Baranova, MD, Associate Professor at the Department of Phthiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Saint Luka Lugansk State Medical University.
ORCID: 0009-0006-6153-7946