



## Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза

Т. К. ЛУГОВКИНА, С. Н. СКОРНЯКОВ, Е. И. КИЛЬДЮШЕВА, Е. А. ЕГОРОВ

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ научных публикаций (37 источников) в области фтизиатрии, клинической фармакологии антимикробных препаратов, лабораторных методов оценки эффективности и безопасности различных схем и режимов химиотерапии туберкулеза, обусловленного резистентными штаммами *M. tuberculosis*.

Представлена информация о перспективах расширения линейки антимикробных препаратов для лечения туберкулеза, обусловленного резистентными штаммами *M. tuberculosis*, новых подходах к изучению и оценке эффективности лекарственных воздействий на этапе доклинических исследований с применением модели *in vitro* HFS-TV.

**Ключевые слова:** фтизиатрия, антибиотикорезистентность, *M. tuberculosis*

**Для цитирования:** Луговкина Т. К., Скорняков С. Н., Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>

## Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment

T. K. LUGOVKINA, S. N. SKORNYAKOV, E. I. KILDYUSHEVA, E. A. EGOROV

Ural Phthisiopulmonology Research Institute, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The article analyzes scientific publications (37 articles) devoted to phthisiology, clinical pharmacology of antimicrobial agents, laboratory methods for evaluating the effectiveness and safety of various regimens of tuberculosis chemotherapy caused by resistant strains of *M. tuberculosis*.

It tells about prospects for expanding the line of antimicrobial agents for treatment of tuberculosis caused by resistant strains of *M. tuberculosis*, new approaches to the study and evaluation of the effectiveness of the drug at the stage of preclinical trials using the *in vitro* HFS-TV model.

**Key words:** phthisiology, antibiotic resistance, *M. tuberculosis*

**For citations:** Lugovkina T.K., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I., Egorov E.A. Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 60-69. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>

*Для корреспонденции:*

Луговкина Татьяна Константиновна  
E-mail: [lugovkina@gmail.com](mailto:lugovkina@gmail.com)

*Correspondence:*

Tatiana K. Lugovkina  
Email: [lugovkina@gmail.com](mailto:lugovkina@gmail.com)

В связи с ростом числа впервые выявленных больных туберкулезом (ТБ), обусловленным резистентными штаммами *M. tuberculosis*, потребность в новых противотуберкулезных препаратах (ПТП) и схемах лечения лекарственно-устойчивого ТБ является весьма актуальной. Фтизиатрия сегодня нуждается в инновационных подходах к поиску новых молекул с профилем высокой активности в отношении резистентных штаммов *M. tuberculosis*, а также методах, позволяющих ускорить процесс разработки новых лекарственных препаратов, прогнозировать их аддитивные и синергидные взаимодействия, направленные на улучшение клинических результатов.

Проанализировано 37 научных публикаций по фтизиатрии, посвященных антимикробной химиотерапии, клинической фармакологии, новым подходам к поиску антимикробных препаратов с проти-

вотуберкулезной активностью, оптимизации схем и режимов антимикробной химиотерапии при ТБ. Сбор информации выполнялся в процессе поиска научных статей на русском и английском языках в сети Интернет по ключевым словам: поиск активных ПТП; классификации лекарственных препаратов с противотуберкулезной активностью; лечение ТБ, обусловленного резистентными штаммами *M. tuberculosis*. Доля научных публикаций, изданных в течение последних 5 лет, в общей структуре проанализированных статей составила 48,5%.

### Результаты

Определены основные направления по расширению спектра лекарственных воздействий на возбудителя ТБ с учетом возможной резистентности штаммов *M. tuberculosis*. Структурирование и анализ

научной информации о лекарственных препаратах, обладающих противотуберкулезной активностью, способствуют ускорению трансляции новых знаний и совершенствованию схем и режимов проведения химиотерапии ТБ. Так, в 2017 г. в журнале "International Journal of Infectious Diseases" [34] опубликован проект современной классификации антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью для категории пациентов с ТБ, обусловленным резистентными штаммами *M. tuberculosis*. Классификация построена на научно обоснованной информации о приоритетах выбора антимикробных препаратов для лечения пациентов с ТБ, обусловленным штаммами с множественной (МЛУ) или широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Всемирная организация здравоохранения предложила данную классификацию профессиональной аудитории для обсуждения с целью обеспечения информационной поддержки принятия решений клиницистами [34].

#### Классификация противотуберкулезных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с МЛУ/ШЛУ [34]

Classification of anti-tuberculosis drugs which are used to treat M/XDR tuberculosis [34]

Группа А Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Levofloxacin (высокодозный)</li> <li>– Moxifloxacin</li> <li>– Gatifloxacin*</li> </ul>
Группа В  + Другие базовые препараты 2-й линии	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bedaquiline</li> <li>– Delamanid*</li> <li>– Ethionamide/Prothionamide</li> <li>– Cycloserine/terizidone</li> <li>– Linezolid</li> <li>– Clofazimine*</li> </ul>
Группа С  + Инъекционные препараты 2-й линии	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Amikacin</li> <li>– Capreomycin</li> <li>– Kanamycin</li> <li>– Meropenem/clavulanate</li> </ul>
Группа D  + Дополнительные препараты (не относятся к базовым препаратам для режимов лечения MDR-TB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pyrazinamide</li> <li>– Ethambutol</li> <li>– High-dose isoniazid* (высокодозный изониазид)</li> <li>– p-Aminosalicylic acid</li> <li>– Amoxicillin-clavulanate</li> <li>– Rifabutin</li> </ul>

Примечание: \* – препараты, не зарегистрированные в России

**Препараты группы А** данной классификации («новые» фторхинолоны) обладают бактерицидной и стерилизующей активностью, а также хорошим профилем безопасности [10-12, 18, 36].

**В группу В** включены препараты с высокой активностью в отношении резистентных штаммов *M. tuberculosis* для приема внутрь – **линезолид, бедыквилин**. Пациенты лучше переносят эти препараты, чем инъекционные препараты 2-й стандартной линии ПТП. Перевод пациентов на таблетированные формы предполагает возможность уменьшения количества контрольных точек в процессе терапевтического мониторинга, сокращения сроков

пребывания в стационаре и количества визитов на прием к врачу, а также снижение рисков лекарственной токсичности и, соответственно, более высокую приверженность пациентов к лечению. Особое место в этой группе занимают **оксазолидиноны**. Препараты ингибируют синтез бактериальных белков на ранней стадии путем конкурентного связывания с 23S рРНК в бактериальных 50S рибосомах [22, 23, 29].

**Линезолид** – первый оксазолидинон, который вошел в клиническую практику. Его бактерицидная и стерилизующая активность при лечении ТБ, обусловленного МЛУ/ШЛУ штаммами *M. tuberculosis*, подтверждена многочисленными исследованиями [17, 24, 27, 31, 32]. Результаты метаанализов свидетельствуют о высоком качестве и достоверности полученных данных. Способность микроорганизмов к образованию биопленок в процессе роста популяции вносит дополнительный вклад в формирование резистентности *M. tuberculosis*. Установлено, что линезолид способен разрушать структуру формирующихся биопленок в скоплениях бактериальных популяций. У взрослых пациентов с кавернозным ТБ включение линезолида в схемы химиотерапии обеспечивало конверсию мокроты до 80% случаев [17, 24, 27, 31, 32].

Клинически значимой проблемой при лечении ТБ линезолидом является его токсичность при длительном применении. Разработка оптимальных режимов дозирования линезолида при лечении ТБ, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с МЛУ/ШЛУ, требует поиска компромисса между его активностью по отношению к *M. tuberculosis* и токсичностью в отношении организма человека [9, 14, 15, 17, 22, 24, 27, 29, 31, 32, 37].

Оптимальный результат лечения инфекционно-обусловленных заболеваний может быть достигнут при обеспечении определенных целевых концентраций антимикробных препаратов. Эти показатели у детей отличаются от показателей у взрослых пациентов. В связи с тем что линезолид хорошо накапливается внутри клеток, уровень эффективной дозы препарата для детей с локальными формами ТБ может быть снижен несмотря на то, что процессы метаболизма протекают более интенсивно. Однако в случаях генерализованного процесса требуются более высокие дозы [9, 15].

Установлено, что токсичность линезолида зависит от дозы препарата и длительности его применения. При повышении концентрации препарата или периода его воздействия происходят нарастание уровня блокады синтеза митохондриальных ферментов и прогрессирование выраженности токсичности. Для того чтобы снизить риски развития токсичности, используют разные стратегии применения линезолида: либо назначают более высокие дозы с перерывами, либо уменьшенные дозы препарата, но в течение более длительного периода. Например, один подход может включать суточные дозы 900-1 200 мг

в течение первых 1-3 мес. лечения с последующим прерывистым (например, трижды в неделю) дозированием до 1 200 мг/сут. Более корректная оценка клинической эффективности и безопасности таких стратегий применения препарата требует дальнейших исследований [9, 27, 28, 29, 31, 32].

**Анализ токсичности линезолида**, применяемого в схемах лечения в клинической практике, был выполнен на модели *in vitro* HFS-TB [13]. Отмечено, что 300 мг линезолида, вводимого каждые 12 ч, обеспечивали больший бактерицидный эффект, но проявляли и большую токсичность, чем в дозе 600 мг один раз в день. При этом ни один из режимов не предотвращал развития резистентности к линезолиду [20, 37]. Установлено, что резистентность к данному препарату у *M. tuberculosis* ассоциируется с генами *23S rRNA rrl* и *rplC* [7, 25].

В настоящее время активно изучается клиническая эффективность применения другого **оксазолидинона – сутезолида** (PNU-100480, PF-02341272), который обладает большей активностью по сравнению с линезолидом при лечении ТБ, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с ШЛУ. Сутезолид отличается от линезолида заменой морфолинового кислорода атомом серы. На модели *in vitro* HFS-TB [13] установлено, что включение сутезолида (PNU-100480) в схему с ПТП первой линии и современными фторхинолонами (моксифлоксацином) значительно улучшало бактерицидную активность. Комбинация **сутезолида** (PNU-100480), **моксифлоксацина** и **пиразинамида** была более активной, чем рифампицина, изониазида и пиразинамида. Исследования показали, что препарат позволяет значительно сократить продолжительность лекарственного воздействия как при лекарственно-чувствительных *M. tuberculosis*, так и при МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis* [12, 13, 14, 35]. Отмечено, что при латентном ТБ эффективность сутезолида была значительно выше, чем у линезолида. Это делает данный препарат особо привлекательным лекарственным кандидатом при разработке новых комбинированных схем **лечения латентного ТБ** [35, 37]. Патентный пул лекарственных средств (Medicines Patent Pool) 25 января 2017 г. объявил о заключении соглашения с Университетом Джона Хопкинса и компанией Pfizer Inc. на исследование препарата сутезолид для лечения ТБ. Данная эксклюзивная лицензия распространяется на все страны, где действует патент или поданы патентные заявки на применение комбинаций сутезолида и двух других ПТП из числа следующих: бедаквилин, рифампицин, моксифлоксацин и *претоманид*, *деламанид* (последние 2 препарата не зарегистрированы в РФ). Россия входит в область действия лицензии и патента на применение сутезолида в комбинации с другими препаратами для лечения ТБ. Лицензия действует до августа 2029 г. (<https://itpcru.org>).

Третьим представителем оксазолидинонов является **тедизолид** (*Tedizolidum*) – в России с 1 января

2018 г. препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Препарат зарегистрирован в форме таблеток и раствора для инфузий при лечении инфекций кожи и мягких тканей. Показания для лечения ТБ в инструкции на препарат отсутствуют. Антибактериальное действие тедизолида, так же как и линезолида, обусловлено связыванием с субъединицей 50S бактериальной рибосомы, что приводит к ингибированию синтеза митохондриальных белков. Перекрестная резистентность между тедизолидом и другими классами антибактериальных препаратов (пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, гликопептидами, липопептидами, стрептограминами, хинолонами, макролидами и тетрациклинами) маловероятна. На фоне проведения терапии могут появиться нежелательные явления, такие как лактоацидоз, анемия и нейропатия (зрительного нерва и периферическая). Безопасность и эффективность препарата при продолжительности приема более 6 дней не изучались.

При исследовании всех трех оксазолидинонов в условиях модели *in vitro* HFS-TB было установлено, что данные препараты оказывали на активно растущие микобактерии бактериостатическое, а в отношении нереплицирующих клеток – мощное бактерицидное действие. В исследованиях получены обнадеживающие результаты при проведении комбинированного воздействия тедизолидом и рифампицином [29, 37]. Оксазолидиноны представляют собой класс ингибиторов синтеза митохондриальных белков и, благодаря своей высокой активности, несут в себе большой потенциал структурного разнообразия при формировании различных схем и режимов химиотерапии ТБ.

Важным представителем группы В классификации препаратов для лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ штаммами является **бедаквилин** – пероральный диарилхинолин, который был одобрен как часть комбинированной терапии легочного ТБ, обусловленного штаммами с МЛУ *M. tuberculosis*. Препарат отличается от других ПТП механизмом действия на *M. tuberculosis* [5, 19, 21, 26]. Бедаквилин избирательно действует на аденозин 5'-трифосфатную (АТФ) (прокариотическую) синтазу *M. tuberculosis*. АТФ-синтаза является критическим ферментом для генерации энергии внутри бактерии. Препарат связывается с этим ферментом в центральной области его субъединицы, блокируя процесс производства энергии и ингибируя размножение микобактерий, что обеспечивает бактерицидный эффект как для реплицирующих, так и для нереплицирующих (спящих) бактерий [19]. Препарат обладает высокой активностью *in vitro* при минимальной ингибирующей концентрации, равной 0,03-0,12 мг/л, как в отношении чувствительных штаммов, так и штаммов с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis*. Диарилхинолины оказывают бактерицидное действие на дормантные (спящие) микобактерии. *M. tuberculosis*, находящи-

еся в дормантном состоянии, имеют очень низкие запасы АТФ, и по этой причине блокирование АТФ в этих бактериях наступает даже при наномолярных концентрациях препарата, что и делает дормантные *M. tuberculosis* более уязвимыми к бедаквилину. Препарат обладает высокой стерилизующей способностью в макрофагах, что обеспечивает препарату привлекательность при лечении ТБ, обусловленного штаммами с МЛУ *M. tuberculosis* [19]. Кроме того, препарат обладает активностью и в отношении многих нетуберкулезных микобактерий, включая быстрореплицирующие формы [23, 26].

Бедаквилин хорошо всасывается при приеме внутрь независимо от дозы. Максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается через 4-6 ч. После приема рекомендуемой дозы 400 мг/сут  $C_{max}$  составляла 5,5 мг/л, АУС 0-24-65 мг/л, клиренс – около 6,2 л/ч. Препарат метаболизируется при участии системы цитохрома СYP3A4, имеет линейный фармакокинетический профиль и многофазный профиль распределения и элиминации с длительным конечным периодом полувыведения – до 5,5 мес. Сочетание длительного периода полувыведения из плазмы, высокого проникновения в ткани (особенно в органы, пораженные ТБ) и длительного периода полувыведения из тканей делает возможным прерывистое введение препарата.

В настоящее время не существует других препаратов такого же фармакологического класса. Четко детерминированная мишень бедаквилина – субъединица С АТФ-синтазы уменьшает вероятность развития перекрестной устойчивости с существующими ПТП. Однако следует учитывать вероятность присутствия изоморфизмов генов *atpE* и *Rv0678* у *M. tuberculosis*, с которыми ассоциирована устойчивость к препарату. Мутации *atpE* гена в кодоне 63 приводят к тому, что бедаквилин утрачивает способность прикрепляться к субъединице С АТФ-синтазы [6, 21, 30]. При подборе дозы важно учитывать и лекарственные взаимодействия препарата. Например: антибиотики группы рифампицина (рифампицин, рифабутин, рафапентин) снижают концентрацию препарата; лопинавир/ритонавир и кетоконазол – увеличивают концентрацию; невирапин – не изменяет концентрацию бедаквилина.

В 2016-2017 гг. в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России) проведено шестимесячное (24 нед.) проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование IV фазы по оценке клинической результативности при дополнительном включении бедаквилина в схему 5-го режима противотуберкулезной терапии [3]. В исследование включено 222 ВИЧ-негативных пациента с деструктивным ТБ легких, обусловленным ШЛУ-штаммами *M. tuberculosis*. Все пациенты на момент включения в исследование были бактериовыделителями. Полости распада в легочной ткани имели все пациенты,

двустороннее поражение – 145 (65,6%). Основную группу составили 112, контрольную – 110 пациентов. Группы были идентичны по полу, возрасту, формам ТБ, характеру лекарственной устойчивости возбудителя. Курс химиотерапии в основной группе включал четыре препарата первого и второго рядов с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя, в качестве 5-го препарата был выбран *линезолид*, который применялся в дозе 600 мг (при массе тела 33-70 кг), а при массе более 70 кг – в дозе 1 200 мг. Дополнительно 6-м препаратом в схему химиотерапии был включен *бедаквилин*. В первые две недели пациенты получали 400 мг бедаквилина один раз в день во время еды. В дальнейшем – 22 нед. по 200 мг 3 раза в неделю во время еды. Пациенты контрольной группы получали шестикомпонентную схему химиотерапии только из препаратов первого и второго рядов. Конечной точкой для оценки клинической результативности в обеих группах был определен момент окончания 24 нед. интенсивного этапа лечения. Целевыми критериями оценки были определены: прекращение бактериовыделения по результатам посева мокроты, закрытие полостей распада, регресс рентгенологических изменений в легких. Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, прекратилось в основной группе в 59,8% случаев, а в группе сравнения – в 36,6% ( $p < 0,05$ ). Закрытие полости деструкции отмечено в 23,9 и 15,4% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ), прогрессирование процесса – в 15,2 и 28,2% случаев ( $p < 0,05$ ). Включение в комплексную терапию ТБ с ШЛУ *M. tuberculosis* на фоне 4 ПТП первого и второго рядов, к которым была сохранена чувствительность, бедаквилина и линезолида позволило достичь целевых критериев эффективности схемы – прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом посева, а также убедительного снижения количества случаев прогрессирования процесса. Данное наблюдение свидетельствует о том, что включение линезолида и бедаквилина в схемы противотуберкулезной терапии достоверно усилило клиническую эффективность антимикробной химиотерапии при лечении ТБ, обусловленного штаммами *M. tuberculosis* с ШЛУ. Эффективность и безопасность бедаквилина в клинической практике подтверждены другими авторами [1, 2, 4].

**Группа С** в классификации представлена инъекционными препаратами 2-й линии: аминогликозидами, полипептидом и бета-лактамым антибиотиком группы карбапенемов (меропенемом), который применяется в сочетании с комбинированным ингибитор-защищенным антибиотиком – амоксициллином/клавулановой кислотой. Обычно  $\beta$ -лактамы антибиотики для лечения ТБ не применяют, так как под действием  $\beta$ -лактамазы *M. tuberculosis* гидролиз таких соединений обычно происходит уже до того, как они достигнут своей мишени.

**Фермент  $\beta$ -лактамаза *M. tuberculosis*** – это белок, кодируемый *геном blaC*. Клавулановая кислота

обладает способностью необратимо ингибировать фермент *BlaC* (в том числе  $\beta$ -лактамазу, производимую *M. tuberculosis*).  $\beta$ -лактамаза *BlaC* – единственная хромосомно-кодируемая  $\beta$ -лактамаза *M. tuberculosis*, которая была идентифицирована как перспективная мишень для поиска новых лекарственных средств. Комбинация меропенема и клавулановой кислоты *in vitro* оказалась способной подавлять рост 13 штаммов *M. tuberculosis* с ШЛУ, включая бактерии, находящиеся в нерепликативном состоянии, которые обычно невосприимчивы к действию антибиотиков. Оба компонента отличались благоприятным профилем безопасности. При добавлении указанных компонентов к активно растущей аэробной культуре *M. tuberculosis* отмечена полная стерилизация питательной среды через 12 дней инкубации. При проведении тестирования *in vitro* комбинация меропенема с клавулановой кислотой была эффективна в отношении 12 резистентных клинических штаммов *M. tuberculosis*. Выявленный синергизм и обнаруженная высокая активность меропенема с клавулановой кислотой позволили предположить, что данная комбинация может быть эффективна для лечения ТБ, обусловленного штаммами микобактерий с МЛУ/ШЛУ [10-13].

В 2009 г. Вильямом Бишаем (William Bishai), директором Центра по изучению ТБ медицинской школы Джона Хопкинса, дан прогноз, что наблюдавшийся эффект ингибирования *BlaC* может стимулировать дальнейшую разработку лекарств против ТБ на основе  $\beta$ -лактамов. Как показали дальнейшие исследования, проведенные в Центре, способностью подавлять фермент *BlaC* обладает не только клавулановая кислота, но и сам меропенем. Однако в последующем были отмечены существенные недостатки данной комбинации препаратов:

- Во-первых, процесс ингибирования клавулановой кислотой  $\beta$ -лактамазы *BlaC M. tuberculosis* оказался медленным и недостаточно активным.
- Во-вторых, клавулановая кислота доступна клинике только в комбинации с амоксициллином (препарат амоксициллин/клавулановая кислота), а разработка новой комбинации (меропенем + клавулановая кислота) потребовала бы больших затрат времени.
- В-третьих, препарат амоксициллин/клавулановая кислота при применении в течение нескольких месяцев в комбинации с другим антибиотиком бета-лактаманного ряда – карбапенемом (меропенемом) приводил к многочисленным нежелательным явлениям, прежде всего к диарее и различным осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта.
- Еще одним серьезным препятствием, стоящим на пути разработчиков комбинированных медицинских препаратов, оказалась сложность изучения их фармакокинетики и фармакодинамики для подбора оптимального соотношения меропенема и клавулановой кислоты для обеспечения максимального продления стабильности карбапенема.

В связи с обозначенными проблемами был продолжен поиск других антимикробных препаратов  $\beta$ -лактаманного ряда на наличие у них активности против *M. tuberculosis*. Проведено тестирование *in vitro* всех зарегистрированных  $\beta$ -лактаманых антибиотиков. Установлена высокая активность в отношении резистентных штаммов *M. tuberculosis* комбинации цефалоспорино III поколения цефтазидима (бета-лактаманый антибиотик) и авибактама (**не- $\beta$ -лактаманый ингибитор  $\beta$ -лактамазы**). По отдельности ни цефтазидим, ни авибактам не действуют на *M. tuberculosis*. Однако в лабораторных исследованиях их комбинация при использовании в терапевтически допустимых концентрациях эффективно уничтожила 24 из 25 клинических штаммов *M. tuberculosis*, включая резистентные штаммы и изоляты с ШЛУ [16, 33].

**Авибактам – не- $\beta$ -лактаманый ингибитор  $\beta$ -лактамаз**, способен активно подавлять *BlaC M. tuberculosis*. При проведении сравнительной оценки ингибиторной активности авибактама и клавулановой кислоты последняя оценена исследователями как слабый ингибитор  $\beta$ -лактамазы *BlaC M. tuberculosis* [16, 33].

При тестировании не- $\beta$ -лактаманного ингибитора бета-лактамазы *BlaC M. tuberculosis* (т. е. авибактама) с другими цефалоспориноами (бета-лактамаными антибиотиками) была идентифицирована высокая противотуберкулезная активность этих комбинаций. Однако исследователи сосредоточили внимание на препарате цефтазидим/авибактам, так как данный ингибитор-защищенный цефалоспорин III поколения уже зарегистрирован (в том числе в России) и применяется в клинической практике для лечения тяжелой госпитальной пневмонии и абдоминальных инфекций. Однако в лицензии на препарат показаний для лечения ТБ нет.

В ходе исследований цефтазидима/авибактама установлено, что антибиотик накапливается внутриклеточно в высоких концентрациях и обеспечивает бактерицидный эффект, сопоставимый с таковым при применении комбинации из трех ПТП первой линии (изониазид, рифампицин и пиразинамид) [16, 33]. Сделан вывод о том, что цефтазидим/авибактам может быть применен у пациентов с ТБ при угрожающих жизни состояниях. Более детально эффективность цефтазидима/авибактама при ТБ была изучена на модели *in vitro* HFS-TB [16]. Определяли минимальную ингибирующую концентрацию цефтазидима/авибактама для клинических изолятов *M. tuberculosis* с МЛУ/ШЛУ. Проанализированы профили «концентрация – время», показатели бактерицидного и стерилизующего эффектов, режимы дозирования при клиническом применении в течение до 9 мес. Установлено, что оптимально эффективным является режим дозирования препарата 3 раза в день. Получены результаты, свидетельствующие о том, что цефтазидим/авибактам в 11 раз более активен, чем изониазид, в моно-

терапии. Обнаружено, что препарат в монотерапии при клинически переносимых концентрациях может обеспечить стерилизующий эффект, уступающий лишь в незначительной степени эффекту трех препаратов первой линии. Предполагается, что при ТБ, обусловленном штаммами с ШЛУ и тотальной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, можно будет проводить лечение такими дозами, какие только сможет перенести пациент. Эти характеристики позволили запланировать проведение клинического исследования [16].

На основе применения модели *in vitro* HFS-ТВ исследователями была определена минимальная ингибирующая концентрация цефтазида/авибактама для *M. tuberculosis* – 128 мг/л. Этот факт еще предстоит подтвердить в лабораторных условиях. Однако подход с использованием модели *in vitro* HFS-ТВ и метода Монте-Карло (математическое моделирование на основе полученных данных) ранее уже применен для определения показателей чувствительности к рифампину, изониазиду и пиразинамиду, которые позднее были подтверждены клиническими исследованиями [16].

Исследователи считают [16], что цефтазидим/авибактам следует рассматривать как наименее токсичную и потенциально наиболее эффективную альтернативу в терапии ТБ. По мнению авторов, препарат может быть добавлен в схемы с бедаквилином, а также стать альтернативой аминокликозидам, которые достаточно часто в результате потребности в длительной терапии ведут к потере слуха у пациентов (до 70% у взрослых и около 25% у детей). Кроме того, по мнению авторов, применение цефтазида/авибактама позволит избавиться от применения амоксициллина/клавулановой кислоты в сочетании с инъекционными карбапенемами (имипенем/циластатин, меропенем). Предполагается, что препарат цефтазидим/авибактам может стать препаратом выбора для назначения пациентам с ТБ при наличии факторов высокого риска, например у беременных, которые нуждаются в ПТП с минимальными рисками тератогенных эффектов [16]. Дополнительным важным аспектом для применения цефтазида/авибактама является отсутствие взаимодействий с антиретровирусными препаратами, что может быть востребовано у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека на фоне ТБ.

Принимая во внимание, что при лечении ТБ необходимо длительное применение препарата, требуется тщательная документация всех нежелательных реакций, профиль которых пока неизвестен, а также учет такого факта, как неизбежность значительных затрат. Тем не менее, учитывая неотложную потребность в препаратах, проявляющих активность в отношении высокорезистентных или тотально нечувствительных штаммов *M. tuberculosis*, повод для применения необходимо определять как для «терапии по жизненным показаниям», особенно в

случаях, когда для лечения пациентов нет других альтернатив.

В настоящее время со стороны исследователей активный интерес проявлен к разработкам нового класса ингибиторов β-лактамаз *M. tuberculosis* – т. н. ингибиторов переходных состояний бороновой кислоты, или класса ингибиторов β-лактамаз **BATSIs** [18]. Клеточная оболочка *M. tuberculosis* имеет в своем составе различные полисахариды, гликаны и гликолипиды, которые играют решающую роль в выживании бактерии. Нарушение сигнальных путей, задействованных в сборке клеточной оболочки, является одним из основных направлений поиска мишеней и средств воздействия на *M. tuberculosis*.

**Ингибиторы переходных состояний бороновой кислоты** нацелены не на внутриклеточные процессы биосинтеза, а на гликаны, расположенные внутри уникальной клеточной оболочки *M. tuberculosis*. Разработаны и синтезированы многомерные бороновые кислоты, которые являются высокоселективными для *M. tuberculosis* и функционируют как избирательное оружие, воздействующее на гликаны клеточных оболочек бактерий. Предполагается, что данное направление исследований сможет обеспечить получение новых препаратов с противотуберкулезной активностью, без развития лекарственной устойчивости, и послужит платформой для разработки улучшенных, патогеноспецифических антимикробных средств нового поколения.

При планировании клинических исследований среди взрослых пациентов ориентиром служат параметры фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, связанные с токсичностью и антибактериальной активностью. У детей эти процессы остаются недостаточно изученными, так как для сбора информации об изменениях важных параметров необходимо многократно получать пробы крови (иногда по протоколу – до 12 пробирок), что в случае детского контингента является неэтичным. По этой причине построение фармакокинетических и фармакодинамических профилей ПТП с применением модели *in vitro* HFS-ТВ для пациентов данной категории является особенно актуальным.

Первое математическое моделирование профилей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств выполнено Blaser et al. в 1987 г. [8]. Сегодня для таких целей используется модель *in vitro* HFS-ТВ (Hollow Fiber System Model for Tuberculosis) [13]. В 2015 г. на пленарном заседании Европейского комитета по лекарственным средствам (СНМЕ) совместно с Европейским медицинским агентством (ЕМА) обсужден вопрос о применении данной модели *in vitro* – HFS-ТВ – для исследований в процессе испытания лекарств, востребованных для лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis* [13, 28]. Конструкция данной модели *in vitro* HFS-ТВ состоит из двух камер: центральной и периферической, которые разделены

картриджем с полупроницаемыми полыми волокнами, содержащими поры. Поры позволяют свободно распределяться питательным веществам, лекарственным средствам, бактериальным метаболитам между этими камерами. Однако размеры пор волокон слишком малы для *M. tuberculosis* и не дают бактериям перемещаться из одной камеры в другую. На основе модели *in vitro* HFS-TB получены данные, которые позволили выполнять имитационное моделирование профилей «концентрация – время» лекарственных средств в плазме человека. В результате проведения многочисленных и дублируемых исследований признана ценность модели *in vitro* HFS-TB ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/02/WC500181899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/02/WC500181899.pdf)). Сегодня эта модель используется в качестве инструмента для изучения профилей фармакокинетики и фармакодинамики при разработке противомикробных средств. Модель востребована и для лабораторной оценки эффективности терапии антимикробными препаратами. Среди потенциальных возможностей модели *in vitro* HFS-TB – применение на различных этапах разработки и проведения исследований ПТП, изучение эффектов различных схем, быстрое и качественное определение оптимальных комбинаций препаратов с учетом аддитивных или синергидных взаимодействий препаратов для обеспечения бактерицидной и стерилизующей активности, а также блокировки «ускользания» в резистентность *M. tuberculosis*. Еще одним важным направлением, где применяется модель *in vitro* HFS-TB, является возможность изучения активности ПТП в отношении различных популяций микобактерий (включая внутриклеточную), определение целевых показателей фармакокинетики и фармакодинамики, а также доз, подлежащих испытанию в клинических исследованиях. Предполагается, что на основе модели

*in vitro* HFS-TB станет возможным проведение рационального подбора доз при введении новых ПТП, формировании индивидуальных схем и режимов химиотерапии с учетом влияния фаз роста бактерий при их внутриклеточном/внеклеточном расположении. Модель *in vitro* HFS-TB не является заменой доклинических или клинических исследований. Модель не может быть использована для обоснования нормативных требований, но она позволяет получить данные для проведения анализа и оценки пользы и рисков при изучении новых препаратов или их комбинаций. Предполагается, что широкие возможности модели позволят снизить уровень востребованности к проведению экспериментов при испытаниях лекарственных средств.

### Заключение

Расширение спектра применяемых антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью открывает для фтизиатров перспективы в лечении не только активных, но и латентной формы заболевания, выявляемой при тестировании статуса инфицированности.

Скрининг антимикробных препаратов, активных в отношении *M. tuberculosis*, и практическое применение модели *in vitro* HFS-TB для сбора важной информации о характеристиках ПТП способны расширить химиотерапевтические возможности. Формирование индивидуальных схем и режимов химиотерапии ТБ с учетом фазы роста микобактерий туберкулеза, внутриклеточного или внеклеточного их расположения, а также снижение востребованности экспериментов при разработке лекарственных средств и сокращение сроков ввода в клиническую практику новых препаратов – основные характеристики тех изменений, которые представлены в научных публикациях по фтизиатрии.

**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. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедыквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
2. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
3. Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Залетаева Г. Е., Подгаева В. А., Луговкина Т. К., Охтыркина В. В., Кравченко М. А., Фадинова О. В., Щипунов С. В., Гущин А. С. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // РМЖ. – 2017. – № 18. – Р. 1288-1295.
4. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных

### REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
3. Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Zaletaeva G.E., Podgaeva V.A., Lugovkina T.K., Okhtyarkina V.V., Kravchenko M.A., Fadina O.V., Schipunov S.V., Guschin A.S. The clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *RMJ*, 2017, no. 18, pp. 1288-1295. (In Russ.)
4. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug

- туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
5. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // Science. – 2005. – № 307(5707). – P. 223-227.
  6. Andries K., Villella C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Lounis N., de Jong B. C., Koul A. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // PLoS One. – 2014. – № 9. – P. e102135.
  7. Beckert P., Hillemann D., Kohl T. A., Kalinowski J., Richter E., Niemann S., Feuerriegel S. rplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – № 56. – P. e2743-e2745.
  8. Blaser J., Stone B. B., Groner M. C., Zinner S. H. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987. – № 31. – P. 1054-1060.
  9. Brown A. N., Drusano J. L., Adams J. R., Rodriquez J., Jambunathan K., Baluya D. L., Brown D. L., Kwara A., Mirsalis J. C., Hafner R., Louie A. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy // MBio. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. e01741-15. doi:10.1128.
  10. Caminero J. A. Guidelines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
  11. Caminero J. A., Matteelli A., Lange C. Treatment of TB. In: Lange C., Migliori G. B., editors. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society. – 2012. – P. 154-166.
  12. Caminero J.A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence // Eur. Respir. J. – 2015. – № 46. – P. 887-893.
  13. Cavalieri M., Manolis E. Hollow Fiber System Model for Tuberculosis: The European Medicines Agency Experience // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – № 61, Issue suppl. 1, 15 August: S1-S4, <https://doi.org/10.1093/cid/civ484>.
  14. Chang K. C., Nuermberger E., Sotgiu G., Leung C. C. New drugs and regimens for tuberculosis // Respirology. – 2018. – Vol. 11, № 23. – P. 978-990.
  15. Deshpande D., Srivastava S., Jotam G. Pasipanodya S. J., Bush E., Nuermberger S., Gumbo T. Linezolid for infants and toddlers with disseminated tuberculosis: first steps // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 63, № 11, Issue suppl. 3. – P. S80-S87, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw482>.
  16. Deshpande D., Srivastava S., Chapagain M., Magombedze G., Martin K.R., Cirrincione K. N., Lee P. S., Koeuth T., Dheda K., Gumbo T. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis // Sci Adv. – 2017. – Vol. 3, № 8. – P. e1701102. doi: 10.1126/sciadv.1701102. eCollection 2017 Aug.
  17. Dietze R., Hadad D. J., McGee B., Molino L. P., Maciel E. L., Peloquin C. A., Johnson D. F., Debanne S. M., Eisenach K., Boom W. H., Palaci M., Johnson J. L. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – № 178. – P. 1180-1185.
  18. Guy C. S., Gibson M. I., Fullam E. Targeting extracellular glycans: tuning multimeric boronic acids for pathogen-selective killing of *Mycobacterium tuberculosis* // Chem. Sci. – 2019. – Vol. 10, № 23. – P. 5935-5942.
  19. Harmanjit S., Navreet Kaur N., Nipunot G. Bedaquiline: a new weapon against MDR and XDR-TB // Int. J. Basic Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 96-102.
  20. Hillemann D., Rüschi-Gerdes S., Richter E. In vitro-selected linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* mutants // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – № 2452. – P. e800-e801.
  21. Huitric E., Verhasselt P., Koul A., Andries K., Hoffner S., Andersson D. I. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – № 54. – P. e1022-e1028.
  22. Ippolito J. A., Kanyo Z. F., Wang D., Franceschi F. J., Moore P. B., Steitz T. A., Duffy E. M. Crystal structure of the oxazolidinone antibiotic linezolid bound to the 50S ribosomal subunit // J. Med. Chem. – 2008. – № 51. – P. 3353-3356.
  23. Islam M. M. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. Review // J. Genetics and Genomics. – 2017. – № 44. – P. e21-e37.
  24. Lee M., Lee J., Carroll M. W., Choi H., Min S., Song T., Via L. E., Goldfeder L. C., Kang E., Jin B., Park H., Kwak H., Kim H., Jeon H.-S., Jeong I., Joh J. S., Chen R. Y., Olivier K. N., Shaw P. A., Follmann D., Song S. D., Lee J.-K., Lee D., Kim C. T., Dartois V., Park S.-K., Cho S.-N., Barry C. E. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 367. – P. 1508-1518.
  - resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
  5. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005, no. 307 (5707), pp. 223-227.
  6. Andries K., Villella C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Lounis N., de Jong B. C., Koul A. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS One*, 2014, no. 9, pp. e102135.
  7. Beckert P., Hillemann D., Kohl T.A., Kalinowski J., Richter E., Niemann S., Feuerriegel S. rplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, no. 56, pp. e2743-e2745.
  8. Blaser J., Stone B.B., Groner M.C., Zinner S.H. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, no. 31, pp. 1054-1060.
  9. Brown A.N., Drusano J.L., Adams J.R., Rodriquez J., Jambunathan K., Baluya D.L., Brown D.L., Kwara A., Mirsalis J.C., Hafner R., Louie A. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy. *MBio.*, 2015, vol. 6, no. 6, pp. e01741-15. doi:10.1128.
  10. Caminero J.A. Guidelines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. Paris, France, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
  11. Caminero J.A., Matteelli A., Lange C. Treatment of TB. In: Lange C., Migliori G.B., editors. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society. 2012, pp. 154-166.
  12. Caminero J.A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 887-893.
  13. Cavalieri M., Manolis E. Hollow Fiber System Model for Tuberculosis: The European Medicines Agency Experience. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, no. 61, Issue suppl. 1, 15 August: S1-S4, <https://doi.org/10.1093/cid/civ484>.
  14. Chang K.C., Nuermberger E., Sotgiu G., Leung C.C. New drugs and regimens for tuberculosis. *Respirology*, 2018, vol. 11, no. 23, pp. 978-990.
  15. Deshpande D., Srivastava S., Jotam G. Pasipanodya S.J., Bush E., Nuermberger S., Gumbo T. Linezolid for infants and toddlers with disseminated tuberculosis: first steps. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, vol. 63, no. 11, Issue suppl. 3, pp. S80-S87, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw482>.
  16. Deshpande D., Srivastava S., Chapagain M., Magombedze G., Martin K.R., Cirrincione K.N., Lee P.S., Koeuth T., Dheda K., Gumbo T. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis. *Sci Adv.*, 2017, vol. 3, no. 8, pp. e1701102. doi: 10.1126/sciadv.1701102. eCollection 2017 Aug.
  17. Dietze R., Hadad D.J., McGee B., Molino L.P., Maciel E.L., Peloquin C.A., Johnson D.F., Debanne S.M., Eisenach K., Boom W.H., Palaci M., Johnson J.L. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, no. 178, pp. 1180-1185.
  18. Guy C.S., Gibson M.I., Fullam E. Targeting extracellular glycans: tuning multimeric boronic acids for pathogen-selective killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem. Sci.*, 2019, vol. 10, no. 23, pp. 5935-5942.
  19. Harmanjit S., Navreet Kaur N., Nipunot G. Bedaquiline: a new weapon against MDR and XDR-TB. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 2013, vol. 2, no. 2, pp. 96-102.
  20. Hillemann D., Rüschi-Gerdes S., Richter E. In vitro-selected linezolid resistant *Mycobacterium tuberculosis* mutants. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, no. 2452, pp. e800-e801.
  21. Huitric E., Verhasselt P., Koul A., Andries K., Hoffner S., Andersson D.I. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, no. 54, pp. e1022-e1028.
  22. Ippolito J.A., Kanyo Z.F., Wang D., Franceschi F.J., Moore P.B., Steitz T.A., Duffy E.M. Crystal structure of the oxazolidinone antibiotic linezolid bound to the 50S ribosomal subunit. *J. Med. Chem.*, 2008, no. 51, pp. 3353-3356.
  23. Islam M.M. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. Review *J. Genetics and Genomics*, 2017, no. 44, pp. e21-e37.
  24. Lee M., Lee J., Carroll M.W., Choi H., Min S., Song T., Via L. E., Goldfeder L.C., Kang E., Jin B., Park H., Kwak H., Kim H., Jeon H.-S., Jeong I., Joh J.S., Chen R.Y., Olivier K.N., Shaw P.A., Follmann D., Song S.D., Lee J.-K., Lee D., Kim C.T., Dartois V., Park S.K., Cho S.-N., Barry C.E. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, no. 367, pp. 1508-1518.

25. Makafe G.G. et al. Oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: what is the role of cys154Arg mutation in the ribosomal protein L3 // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2016. - № 60. - P. 3202-3206.
26. Matteelli A., Carvalho A.C.C., Dooley K.E. et al. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs // *Future Microbiol.* - 2010. - Vol. 5, № 6. - P. 849-858.
27. Migliori G.B. et al. TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34. - P. 387-393.
28. Nuermberger E. Evolving strategies for dose optimization of linezolid for treatment of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20, № 12. - P. 48-51. doi: 10.5588/ijtld.16.0113.
29. Patel U., Yan Y.P., Hobbs F.W.Jr, Kaczmarczyk J., Slee A.M., Pompiano D.L., Kurilla M.G., Bobkova E.V. Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol. 276. - P. 37199-37205.
30. Petrella S., Cambau E., Chauffour A., Andries K., Jarlier V., Sougakoff W. Genetic basis for natural and acquired resistance to the diarylquinoline R207910 in mycobacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50. - P. 2853-2856.
31. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A., Castiglia P., De Lorenzo S., Ferrara G., Koh W.J., Schecter G.F., Shim T.S., Singla R., Skrahina A., Spanevello A., Udwardia Z.F., Villar M., Zampogna E., Zellweger J.P., Zumla A., Migliori G.B. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40. - P. 1430-1442.
32. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 45. - P. 25-29.
33. Tassoni R., Blok A., Pannu N.S., Ubbink M. New conformations of acylation adducts of inhibitors of  $\beta$ -lactamase from *Mycobacterium tuberculosis* // *Biochemistry.* - 2019. - Vol. 58, № 7. - P. 997-1009. DOI: 10.1021/acs.biochem.8b01085.
34. Tiberi S. et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future Perspectives // *Internat. J. Infect. Dis.* - 2017. - № 56. - P. 181-184.
35. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis // *PLoSOne.* - 2014. - Vol. 9, № 4. - P. e94462. doi: 10.1371/journal.pone.0094462. eCollection 2014.
36. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2014.11. Geneva: WHO; 2014.
37. Zhang M., Sala C., Dhar N., Vocat A., Sambandamurthy V.K., Sharma S., Marriner G., Balasubramanian V., Cole S.T. In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - Vol. 58, № 6. - P. 3217-3223.
25. Makafe G.G. et al. Oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: what is the role of cys154Arg mutation in the ribosomal protein L3. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 3202-3206.
26. Matteelli A., Carvalho A.C.C., Dooley K.E. et al. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol.*, 2010, vol. 5, no. 6, pp. 849-858.
27. Migliori G.B. et al. TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34, pp. 387-393.
28. Nuermberger E. Evolving strategies for dose optimization of linezolid for treatment of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 12, pp. 48-51. doi: 10.5588/ijtld.16.0113.
29. Patel U., Yan Y.P., Hobbs F.W.Jr, Kaczmarczyk J., Slee A.M., Pompiano D.L., Kurilla M.G., Bobkova E.V. Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, pp. 37199-37205.
30. Petrella S., Cambau E., Chauffour A., Andries K., Jarlier V., Sougakoff W. Genetic basis for natural and acquired resistance to the diarylquinoline R207910 in mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, pp. 2853-2856.
31. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A., Castiglia P., De Lorenzo S., Ferrara G., Koh W.J., Schecter G.F., Shim T.S., Singla R., Skrahina A., Spanevello A., Udwardia Z.F., Villar M., Zampogna E., Zellweger J.P., Zumla A., Migliori G.B. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40, pp. 1430-1442.
32. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45, pp. 25-29.
33. Tassoni R., Blok A., Pannu N.S., Ubbink M. New conformations of acylation adducts of inhibitors of  $\beta$ -lactamase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2019, vol. 58, no. 7, pp. 997-1009. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01085.
34. Tiberi S. et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future Perspectives. *Internat. J. Infect. Dis.*, 2017, no. 56, pp. 181-184.
35. Wallis R.S., Dawson R., Friedrich S.O., Venter A., Paige D., Zhu T., Silvia A., Gobey J., Ellery C., Zhang Y., Eisenach K., Miller P., Diacon A.H. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoSOne*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e94462. doi: 10.1371/journal.pone.0094462. eCollection 2014.
36. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2014.11. Geneva, WHO, 2014.
37. Zhang M., Sala C., Dhar N., Vocat A., Sambandamurthy V.K., Sharma S., Marriner G., Balasubramanian V., Cole S.T. In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 6, pp. 3217-3223.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Научный  
медицинский исследовательский центр  
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
620000, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50.  
Тел.: 8 (343) 333-44-33.

**Луговкина Татьяна Константиновна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
научно-клинического отдела, врач – клинический фармаколог.  
E-mail: lugovkina@gmail.com

**Скорняков Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
научно-клинического отдела, главный внештатный  
фтизиатр УрФО.  
E-mail: sns@urnif.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,  
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology  
and Infectious Diseases,  
50, XXII Parts "ezda St.,  
Yekaterinburg, 620000.  
Phone: +7 (343) 333-44-33.

**Tatiana K. Lugovkina**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research  
Clinical Department, Clinical Pharmacologist.  
Email: lugovkina@gmail.com

**Sergey N. Skorniyakov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Research Clinical Department,  
Chief TB Expert of the Ural Federal District.  
Email: sns@urnif.ru

***Кильдюшева Елена Ивановна***

*кандидат медицинских наук, заведующая отделением  
для лечения больных туберкулезом легких с МЛУ.  
E-mail: kildusheva@urniif.ru*

***Егоров Евгений Анатольевич***

*кандидат медицинских наук, заместитель директора  
по медицинской части, старший научный сотрудник.  
E-mail: egorovea@urniif.ru*

***Elena I. Kildyusheva***

*Candidate of Medical Sciences,  
Head of MDR Pulmonary Tuberculosis Department.  
Email: kildusheva@urniif.ru*

***Evgeniy A. Egorov***

*Candidate of Medical Sciences,  
Deputy Director for Medical Activities, Senior Researcher.  
Email: egorovea@urniif.ru*

Поступила 10.09.2019

Submitted as of 10.09.2019