



## Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 64 публикаций, посвященных перепрофилированным антибиотикам и перспективам их применения для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Приведены сведения о механизмах действия на микобактерии туберкулеза бета-лактамов и макролидов, результаты клинических исследований и профиля безопасности.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, перепрофилирование антибиотиков, бета-лактамы, макролиды

**Для цитирования:** Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 53-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>

## Prospects for Expanding Drug Therapy for Multiple Drug Resistant and Extensively Drug Resistant Tuberculosis

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review analyzes 64 publications on repurposed antibiotics and the prospects of their use in the treatment of multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. The article describes mechanisms of action of beta-lactams and macrolides on tuberculous mycobacteria; the results of studies and safety profiles are given.

**Key words:** tuberculous mycobacteria, pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, antibiotic repurposing, beta-lactams, macrolides

**For citations:** Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Prospects for expanding drug therapy for multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 3, P. 53-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>

### Для корреспонденции:

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

### Correspondence:

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

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в настоящее время представляет одну из основных проблем, влияющих на возможность искоренения ТБ. Несмотря на снижение уровня заболеваемости ТБ в мире в целом, ТБ с МЛУ продолжает расти: за один лишь 2019 г. число заболевших в мире увеличилось на 10%. Большую озабоченность вызывает показатель успешности лечения больных МЛУ-ТБ при высокой затратности на организацию и проведение лечебного процесса [2, 26].

Так как арсенал противотуберкулезных препаратов (ПТП) невелик, для лечения МЛУ-ТБ остается не так уж много вариантов выбора лекарственных препаратов, причем иногда необходимы комбинации, опыт применения которых весьма ограничен [8, 35, 40]. После тщательной оценки изучения эффективности каждого препарата экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были сформированы три группы. Группа А – фторхинолоны (левофлоксацин/моксифлоксацин), беклаквилин

и линезолид, которые сочтены высокоэффективными и рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний. Группа В – препараты второго выбора (клофазимин и циклосерин или теризидон). В группу С входят все прочие препараты с низкой или умеренной степенью уверенности в предполагаемом эффекте, которые могут использоваться при невозможности составления режима из препаратов групп А и В [61].

Расширение спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) с МЛУ в виде появления резистентности к любому фторхинолону, беклаквилину и/или линезолиду потребует включения в схемы препаратов групп В и С [63]. В перечень препаратов этих групп, наряду с ПТП, включены лекарственные средства, предназначенные для лечения других заболеваний, но имеющих активность и против МБТ. Перепрофилирование существующих антибиотиков открыло перспективы для формирования новых схем химиотерапии ТБ с изучением влияния на эффективность отдельных

препаратов [1] без существенных экономических и временных затрат, необходимых для открытия новых лекарственных средств [30, 39, 64], но при этом следует учитывать нежелательные побочные явления, характерные для них [6, 7].

Перепрофилирование антибиотиков карбапенемов, включенных в группу С списка препаратов с противотуберкулезной активностью, основано на определении новых мишеней. Меропенем и имипенем, которые эмпирически использовались для лечения МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону в сочетании с устойчивостью к аминогликозиду и/или полипептиду (МЛУ + ФХ + АМ/ПП), были изучены с обнадеживающими результатами *in vitro* и на животных моделях [23, 27, 34, 49]. Данные о клинических исследованиях немногочисленны и касаются краткосрочных схем лечения [53, 54]. Payen M. C. et al. [42] привели данные результатов лечения 18 пациентов с МЛУ + ФХ + АМ/ПП ТБ. Показатель эффективного лечения (83,3%) при отсутствии рецидивов в течение 4 лет наблюдения оказался выше, чем в исследованиях ВОЗ (26% в 2014 г.) в когорте пациентов с аналогичным спектром резистентности МБТ, и был достигнут за счет более высокой дозы меропенема.

Молекулярными мишенями карбапенемов, как и всех бета-лактамов антибиотиков, являются пенициллин-связывающие белки. Это ферменты транспептидазы (D,D-транспептидазы), которые катализируют поперечные связи транспептидов для сшивания четвертой аминокислоты одной боковой цепи пептида с третьей аминокислотой другой, образуя 4→3 поперечные сшивки зрелой пептидогликановой цепи разных бактерий, включая и МБТ [19]. Однако МБТ продуцирует два типа транспептидаз: классические D,D-транспептидазы и L,D-транспептидазы (сшивка 3→3). L,D-транспептидазы у МБТ представлены 5 гомологами и контролируются 5 генами (*LdtMt1-LdtMt5*). Количество L,D-транспептидаз варьирует от 60-80%, когда клетки находятся в стационарной фазе, до 30-40% в реплицирующихся клетках [36, 38]. Благодаря наличию D,D- и L,D-транспептидаз, а также синтезу β-лактамазы класса А и ограниченной проницаемости толстой восковой внешней клеточной стенки, осуществляется природная устойчивость МБТ к большинству бета-лактамов антибиотиков. Данные исследования [17] свидетельствуют о том, что карбапенемы нацелены не только на D,D-транспептидазы, но и на L,D-транспептидазы, что может быть ключевой функцией для противотуберкулезной активности, наблюдаемой у карбапенемов. Мутанты, лишённые L,D-транспептидаз, особенно контролируемых генами *LdtMt1* и *LdtMt2*, имеют модифицированный пептидогликан, изменённую физиологию и морфологию клеток и ослаблены по вирулентности [45, 47]. Особое значение в прогрессии использования карбапенемов для лечения ТБ имело неожиданное открытие

J. E. Hugonnet et al. [32], показавшее, что представитель карбапенемов меропенем в сочетании с необратимым ингибитором β-лактамаз клавулановой кислотой стерилизовал реплицирующиеся культуры МБТ в течение 2 нед. после инкубации. Синергидный эффект взаимодействия различных карбапенемов с ингибиторами β-лактамаз был неоднократно подтвержден в исследованиях [14, 18, 25, 27, 29]. Однако, как подчеркивают van Rijn S. P. et al. [58], клавуланат до настоящего времени не является коммерчески доступным отдельно, поэтому на практике карбапенемы назначают в сочетании с комбинированным препаратом, содержащим амоксициллин и клавулановую кислоту. Как было установлено ранее [29], добавление амоксициллина к меропенему с клавуланатом повышает активность в отношении МБТ с МЛУ по сравнению с двойной комбинацией.

Pushkaran A.C. et al. [43] предложили способ повысить микробицидную активность амоксициллина. С использованием молекулярного метода виртуального скрининга по оценке стыковки с активными центрами ферментов *LdtMt1* и *LdtMt2* микобактерий было установлено, что биофлавоноид диосмин, обладающий противовоспалительным действием и антиоксидантной активностью и используемый для лечения венозных заболеваний, и продукт его гидролиза диосметин проявляют высокую аффинность к этим ферментам. Комбинация диосмина или диосметина с амоксициллином показала более высокую бактерицидную активность против *Mycobacterium marinum*, МБТ H37Ra и клинического изолята МБТ с МЛУ по сравнению с отдельными препаратами, что, по мнению авторов, является потенциальной синергетической комбинацией для лечения ТБ.

Важным достоинством бета-лактамов антибиотиков является отсутствие потенциального антагонизма с существующими ПТП [51]. Основные ограничения, связанные с использованием рекомендованных ВОЗ меропенема и имипенема + [циластатина], обусловлены неудобным режимом применения препаратов – 3-4 кратное внутривенное введение.

Новые возможности для длительной химиотерапии ТБ открывают исследования по разработке и апробации пероральных биодоступных карбапенемов (биапенем, тебипенем) и представителя нового класса пенемов – фаропенема [14, 22, 31, 33].

В исследованиях Kumar P. et al. [37] на мышцах линии BALB/c, инфицированных МБТ H37Rv, оценивалась антимикробная активность фаропенема и биапенема в виде монотерапии или в сочетании с рифампином в сравнении с эффективностью комбинации рифампин + изониазид. Бактериостатическая активность по результатам подавления роста колоний МБТ в легких мышей по сравнению с контролем наблюдалась при введении одного биапенема или фаропенема, а также при сочетании фаропенема с рифампином. Комбинация биапенем + рифампин охарактеризовалась сильной бактерицидной актив-

ностью, которая превосходила режим положительного контроля изониазид + рифампин. Кроме того, введение фаропенема и биапенема отдельно или в комбинации с рифампином предотвращало развитие грубых поражений легких у инфицированных мышей. Фаропенем – единственный препарат нового класса бета-лактамов пенициллинов, которые структурно отличаются от карбапенемов заменой атома углерода атомом серы в бициклической кольцевой структуре, что приводит к улучшенной химической стабильности. Он обладает более высокой бактерицидной активностью по сравнению с меропенемом, включая активность против субпопуляции нерастущих, но метаболически активных бактерий [17]. Кроме того, лекарственная форма пролекарства фаропенем медоксомил улучшила пероральную биодоступность антибиотика [50]. Фаропенем – единственный коммерчески доступный пероральный препарат, однако неодобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для использования в США. Интересные исследования были проведены по включению фаропенема в пероральный режим (FLAME) в сочетании с линезолидом и моксифлоксацином [20]. Используя возможности экспериментальных условий модели холофайбер, исследователи показали недостаточную эффективность комбинации линезолид + моксифлоксацин, уступавшей стандартной схеме из трех препаратов: изониазид + рифампин + пиперазид. Добавления фаропенема к комбинации линезолид + моксифлоксацин позволило не только снизить бактериальную нагрузку, но и сократить время достижения положительного результата по сравнению со стандартной схемой.

В настоящее время проводится второе клиническое испытание, сравнивающее раннюю бактерицидную активность изониазида, пиперазида и фаропенема в сочетании с комбинацией амоксициллин + клавулановая кислота [NCT02381470].

Однако существует мнение авторов клинического исследования [5], что бета-лактамы амоксициллин + клавулановая кислота и имипенем + [циластатин], а также макролидный антибиотик кларитромицин не оказывают никакого положительного влияния на течение инфильтративно-воспалительных изменений и клинических проявлений при ТБ и не влияют на МБТ. Данные выводы основаны на результатах использования указанных антибиотиков в терапии *ex juvantibus* в дифференциальной диагностике ТБ и внебольничной пневмонии. Обращают на себя внимание особенности применения антибиотиков: на 1-м этапе пациенты получали только амоксициллин + клавулановая кислота или кларитромицин внутрь или внутривенно, на втором этапе – имипенем + [циластатин]. Длительность применения 1 антимикробного препарата не превышала 5-10 дней. При такой схеме введения был нарушен важнейший принцип взаи-

модействия бета-лактама и ингибитора бета-лактамазы (т. е. имипенем + [циластатин] + клавулановая кислота). Некорректное применение и короткий срок введения антибиотиков могли быть причиной отсутствия эффекта и отрицательных выводов авторов.

Цефалоспорины, представители бета-лактамов, также проявляют активность против МБТ *in vitro* [44]. Dubee V. et al. [24] показали, что цефалоспорины, как и карбапенемы, способны образовывать аддукты с геном *LdtMt1*, но делают это в 7-1 000 раз медленнее, чем карбапенемы. В работе Deshpande D. et al. показано, что комбинация из цефалоспорины третьего поколения цефтазидима и ингибитора  $\beta$ -лактамазы авибактама проявляет эффективность против растущих и нереплицирующих МБТ и против МБТ с МЛУ [21]. В. Gold et al. описали два новых цефалоспорины, которые проявляют бактерицидную активность против нереплицирующих МБТ *in vitro*, имеют низкую токсичность и высокую стабильность в плазме крови человека [28]. Возможно, дальнейшие исследования позволят расширить спектр применения этих соединений, в том числе при лечении лекарственно-устойчивого ТБ.

В схемах лечения МЛУ-ТБ, когда лекарственная устойчивость возбудителя не позволяет сформировать 4-5-компонентную схему из эффективных ПТП, могут использоваться макролиды [9]. Согласно рекомендациям ВОЗ 2011 г. [60], макролид кларитромицин был отнесен к 5-й группе препаратов с недостаточно изученной эффективностью в отношении МБТ. Макролиды проявляют антибактериальную активность, ингибируя синтез белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы рядом с центром пептидилтрансферазы. Они блокируют выходной туннель, через который вновь синтезированные пептиды удаляются от центра пептидилтрансферазы, препятствуя таким образом удлинению пептидной цепи. Возможен другой механизм, блокирующий сборку рРНК и р-белков, что приводит к ингибированию образования большой 50S-субъединицы рибосомы [56]. Макролиды успешно применялись для лечения нетуберкулезных микобактериальных инфекций, однако в отношении *M. tuberculosis* проявляют природную, быстро индуцируемую устойчивость из-за метилирования 23S рРНК продуктом гена *erm37*, что предотвращает связывание макролидов с рибосомой [13].

Значения минимальной ингибирующей концентрации ( $MIC_{90}$ ) для кларитромицина против штаммов *M. tuberculosis* составляют от 16 до 128 мкг/мл и более [55]. Монотерапия кларитромицином у мышей оказала слабое ингибирующее действие на рост бактерий, но снижала смертность от инфекции [35]. При лечении МЛУ-ТБ кларитромицин не показал эффективности в двух исследованиях (разница рисков (RD) – 0,13; 95%-ный ДИ 0,40-0,14) [62]. Несмотря на высокие значения  $MIC$  кларитромицина и азитромицина, потенциальные преимуще-

ства макролидов заключаются в их накоплении в соответствующих компартментах и клетках легких. Концентрации кларитромицина в фагоцитарных клетках, особенно альвеолярных макрофагах, могут превышать значения МИС, что приводит к высокому отношению между внутриклеточной и внеклеточной концентрацией препарата и может способствовать уничтожению МБТ [57].

В дополнение к бактериоповреждающим эффектам макролиды также обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями [3, 4, 10]. В настоящее время проводится проспективное рандомизированное открытое интервенционное исследование по изучению иммуномодулирующих эффектов азитромицина у больных ТБ, получающих стандартную терапию (HRZE) (Clinical Trials.gov: NCT03160638(2018-2020).

Также макролиды могут проявлять синергетическую активность с ПТП. Синергетический эффект *in vitro* наблюдался при сочетании кларитромицина с рифабутином или с этионамидом [56], с линезолидом [15]. В клиническом исследовании [16] показано, что при сочетании с кларитромицином увеличивается концентрация линезолида в сыворотке крови, что может приводить к возникновению серьезных побочных эффектов, таких как анемия и периферическая невропатия. Ранее в клиническом наблюдении было продемонстрировано повышение эффективности лечения (по результатам негативации мокроты) больных МЛУ-ТБ при присоединении к базовой комбинации препаратов (канамицин + пипразинамид + этионамид + этамбутол) линезолида и азитромицина (58% против 82%). При этом различий по частоте побочных реакций между группами пациентов не отмечалось [12].

Нельзя не упомянуть свойство всего класса макролидов – способность удлинять интервал QT с риском развития пируэтной желудочковой тахикардии (tosades de pointes – TdP) за счет ингибирования гена *hERG*, кодирующего быстрый компонент замедленных выпрямляющих калиевых каналов, по которым осуществляется отток калия из миоцитов в процессе реполяризации желудочков [11, 59]. J. Simkó et al. [48] показали, что проаритмогенный эффект у 156 пациентов был обусловлен в 53% эритромицином, в 36% – кларитромицином, в

11% – азитромицином. Svanström H. et al. [52] описали 285 смертей за 1997-2011 гг., обусловленных приемом макролидов и пенициллина. Установили, что риск смерти при приеме кларитромицина (5,3 на 1 000 человек ежегодно) существенно превышал показатели, связанные с приемом рокситромицина и пенициллина (2,5 на 1 000), и чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин. Авторы исследования [46] на основании многопараметрического анализа пришли к выводу, что использование кларитромицина при внебольничной пневмонии было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (но не острого коронарного синдрома), особенно при длительном приеме. Причем связи между применением кларитромицина и летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний не установлено. В когортном исследовании [41] у 2 141 285 пациентов не выявили различий в частоте сердечных приступов, вызванных азитромицином или амоксициллином. Однако при одновременном применении азитромицина с препаратами, удлиняющими интервал QT, установлено повышение вероятности сердечных приступов на 40% по сравнению с амоксициллином. Макролиды, особенно азитромицин, являются мощными ингибиторами цитохрома P450, изоформы 3A4, повышая сывороточные уровни некоторых лекарств, метаболизируемых тем же путем, что может привести к серьезным последствиям. Так как моксифлоксацин, деламаид и бедаквилин удлиняют интервал QT, добавление макролидов к режиму лечения МЛУ-ТБ может повысить риск сердечно-сосудистых событий [57]. Следует помнить, что при возможности лечения МЛУ-ТБ препаратами группы А применение макролидов нецелесообразно.

## Заключение

Возможности химиотерапии для лечения больных ТБ с МЛУ и дополнительной резистентностью возбудителя к ключевым ПТП ограничены, и в отсутствие новых препаратов существует необходимость включения в схемы лечения перепрофилированных препаратов из антибиотиков широкого спектра действия, которые проявляют некоторую активность в отношении МБТ.

**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. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем

## REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Chernousova L.N., Bagdasaryan T.R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>.
2. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., Lovacheva O.V., Glebov K.A., Chernousova L.N. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for



- химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-16.
3. Карпов О. И. Макролиды как противовоспалительные агенты. <https://medi.ru>, 2007.
  4. Лукьянов С. В. Клиническая фармакология макролидов // Consilium medicum. – 2004. – № 10. – С. 769-773.
  5. Мишин В. Ю., Дейкина О. Н., Андрианова А. Ю., Егорова Н. А. Влияние неспецифических антимикробных препаратов (амоксциллин/клавулат, кларитромицин и имипенем/циластин) на течение туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 45-48.
  6. Можожина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилаина // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 56-62. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62.
  7. Можожина Г. Н., Самойлова А. Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулезных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5-6. – С. 78-84. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82.
  8. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. С. 57-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
  9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилаина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.
  10. Синопальников А. И. Иммуномодулирующие эффекты макролидов: направления возможного клинического применения в пульмонологии // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 8. – С. 10-20.
  11. Синопальников А. И. Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ). Эффективная фармакотерапия // Пульмонология и оториноларингология. – 2017. – Т. 30, № 3-4. – С. 8-16.
  12. Agarwal S. K., Kumar D. Safety and efficacy of linezolid and azithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Chest. – 2006. – № 130 (4\_MeetingAbstracts): 95S.
  13. Andini N., Nash K. A. Intrinsic macrolide resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is inducible // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – № 50. – P. 2560-2562.
  14. Bianchet M. A., Pan Y. H., Basta L. A. B., Saavedra H., Lloyd E. P., Kumar P., Mattoo R., Townsend C. A., Lamichhane G. Structural insight into the inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* non-classical transpeptidase LdtMt2 by biapenem and tebipenem // BMC Biochem. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 8.
  15. Bolhuis M. S., van der Laan T., Kosterink J. G., van der Werf T. S., van Soolingen D., Alffenaar J.-W. C. In vitro synergy between linezolid and clarithromycin against *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. Respir. J. – 2014. – № 44. – P. 808-811.
  16. Bolhuis M. S., van Altena R., van Soolingen D., de Lange W. C. M., Uges D. R. A., van der Werf T., Kosterink J. G. W., Alffenaar J.-W. C. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients // Eur. Respir. J. – 2013. – № 42. – P. 1614-1621.
  17. Cordillot M., Dubée V., Triboulet S., Dubost L., Marie A., Hugonnet J. E., Arthur M., Mainardi J. L. In vitro cross-linking of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan by L,D-transpeptidases and inactivation of these enzymes by carbapenems // Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57, № 12. – P. 5940-5945.
  18. Correale S., Ruggiero A., Capparelli R., Pedone E., Berisio R. Structures of free and inhibited forms of the L,D-transpeptidase LdtMt1 from *Mycobacterium tuberculosis* // Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography. – 2013. – № 69. – P. 1697-1706.
  19. Crick D. C., Mahapatra S., Brennan P. J. Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis* // Glycobiology. – 2001. – Vol. 11, № 9. – P. 107R-118R.
  20. Deshpande D., Srivastava S., Nuermberger E., Pasipanodya J. G., Swaminathan S., Gumbo T. A. Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin regimen for both drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis in children: FLAME Path on the Milky Way // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 63 (suppl. 3). – P. S95-S101.
  21. 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.
  - treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 7-16. (In Russ.)
  3. Karpov O.I. *Makrolidy kak protivovospalitelnye agenty*. [Macrolides as anti-inflammatory agents]. <https://medi.ru>, 2007.
  4. Lukyanov S.V. Clinical pharmacology of macrolides. *Consilium Medicum*. 2004, no. 10, pp. 769-773. (In Russ.)
  5. Mishin V.Yu., Deykina O.N., Andrianova A.Yu., Egorova N.A. Use of non-specific antimicrobials (amoxicillin/clavulonate, clarithromycin and imipenem/cilastine) in the treatment of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*, 2013, no. 5, pp. 45-48. (In Russ.)
  6. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 56-62. (In Russ.) doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62.
  7. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Neurotoxic adverse effects of antimicrobial and anti-tuberculous drugs. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2020, vol. 65, no. 5-6, pp. 78-84. (In Russ.) doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82.
  8. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
  9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
  10. Sinopalnikov A.I. Immunomodulatory effects of macrolides: areas of possible clinical application in pulmonology. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2011, vol. 83, no. 8, pp. 10-20. (In Russ.)
  11. Sinopalnikov A.I. Cardiotoxicity of macrolides: focus on azithromycin (critical analysis). *Effektivnaya Farmakoterapiya. Pulmonologiya i Otorinolaringologiya*, 2017, vol. 30, no. 3-4, pp. 8-16. (In Russ.)
  12. Agarwal S.K., Kumar D. Safety and efficacy of linezolid and azithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Chest*, 2006, no. 130 (4\_MeetingAbstracts): 95S.
  13. Andini N., Nash K.A. Intrinsic macrolide resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is inducible. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, no. 50, pp. 2560-2562.
  14. Bianchet M.A., Pan Y.H., Basta L.A.B., Saavedra H., Lloyd E.P., Kumar P., Mattoo R., Townsend C.A., Lamichhane G. Structural insight into the inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* non-classical transpeptidase LdtMt2 by biapenem and tebipenem. *BMC Biochem.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 8.
  15. Bolhuis M.S., van der Laan T., Kosterink J.G., van der Werf T.S., van Soolingen D., Alffenaar J.-W.C. In vitro synergy between linezolid and clarithromycin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 808-811.
  16. Bolhuis M.S., van Altena R., van Soolingen D., de Lange W.C.M., Uges D.R.A., van der Werf T., Kosterink J.G.W., Alffenaar J.-W.C. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2013, no. 42, pp. 1614-1621.
  17. Cordillot M., Dubée V., Triboulet S., Dubost L., Marie A., Hugonnet J.E., Arthur M., Mainardi J.L. In vitro cross-linking of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan by L,D-transpeptidases and inactivation of these enzymes by carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 12, pp. 5940-5945.
  18. Correale S., Ruggiero A., Capparelli R., Pedone E., Berisio R. Structures of free and inhibited forms of the L,D-transpeptidase LdtMt1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta crystallographica. Section D, Biological Crystallography*, 2013, no. 69, pp. 1697-1706.
  19. Crick D.C., Mahapatra S., Brennan P.J. Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis*. *Glycobiology*, 2001, vol. 11, no. 9, pp. 107R-118R.
  20. Deshpande D., Srivastava S., Nuermberger E., Pasipanodya J.G., Swaminathan S., Gumbo T.A. Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin regimen for both drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis in children: FLAME Path on the Milky Way. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 63, suppl. 3, pp. S95-S101.
  21. 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.

22. Dhar N., Dubée V., Ballell L., Cuinet G., Hugonnet J. E., Signorino-Gelo F., Barros D., Arthur M., McKinney J. D. Rapid cytolysis of *Mycobacterium tuberculosis* by faropenem, an orally bioavailable  $\beta$ -lactam antibiotic // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59, № 2. - P. 1308-1319.
23. Diacon A. H., van der Merwe L., Barnard M.  $\beta$ -lactams against tuberculosis - new trick for an old dog? // *N. Engl. J. Med.* - 2016. - Vol. 375, № 4. - P. 393-394.
24. Dubée V., Triboulet S., Mainardi J. L., Ethève-Quelquejeu M., Gutmann L., Marie A., Dubost L., Hugonnet J. E., Arthur M. Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase LdtMt<sub>1</sub> by carbapenems and cephalosporins // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 8. - P. 4189-4195.
25. Erdemli S. B., Gupta R., Bishai W. R., Lamichhane G., Amzel L. M., Bianchet M. A. Targeting the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*: structure and mechanism of L,D-transpeptidase 2 // *Structure*. - 2012. - Vol. 20, № 12. - P. 2103-2115.
26. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. Gokulan K., Khare S., Cerniglia C. E., Foley S. L., Varughese K. I. Structure and inhibitor specificity of L,D-transpeptidase (LdtMt2) from *Mycobacterium tuberculosis* and antibiotic resistance: Calcium binding promotes dimer formation // *AAPS J.* - 2018. - Vol. 20, № 2. - P. 44.
28. Gold B., Smith R., Nguyen Q., Roberts J., Ling Y., Lopez Quezada L., Somersan S., Warriar T., Little D., Pingle M., Zhang D., Ballinger E., Zimmerman M., Dartois V., Hanson P., Mitscher L. A., Porubsky P., Rogers S., Schoenen F. J., Nathan C., Aubé J. Novel cephalosporins selectively active on nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Med. Chem.* - 2016. - Vol. 59, № 13. - P. 6027-6044.
29. Gonzalo X., Drobniowski F. Is there a place for  $\beta$ -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2013. - Vol. 68, № 2. - P. 366-369.
30. Gun M. A., Bozdogan B., Coban A. Y. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics // *Future Microbiol.* - 2020. - Vol. 15, № 10. - P. 937-944.
31. Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with  $\beta$ -lactamase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - № 58. - P. 7010-7014.
32. Hugonnet J. E., Tremblay L. W., Boshoff H. I., Barry C. E. 3rd, Blanchard J. S. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci.* - 2009. - № 323. - P. 1215-1218.
33. Kaushik A., Ammerman N. C., Tasneen R., Story-Roller E., Dooley K. E., Dorman S. E., Nuermberger E. L., Lamichhane G. In vitro and in vivo activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 8. - P. 2320-2325.
34. Kim H. S., Kim J., Im H. N., Yoon J. Y., An D. R., Yoon H. J., Kim J. Y., Min H. K., Kim S. J., Lee J. Y., Han B. W., Suh S. W. Structural basis for the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase by meropenem, a drug effective against extensively drug-resistant strains // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* - 2013. - № 69. - P. 420-431.
35. Klemens S. P., DeStefano M. S., Cynamon M. H. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis: lessons from studies with mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1993. - № 37. - P. 2344-2347.
36. Kumar P., Arora K., Lloyd J. R., Lee I. Y., Nair V., Fischer E., Boshoff H. I., Barry C. E. 3rd. Meropenem inhibits D, D-carboxypeptidase activity in *Mycobacterium tuberculosis* // *Mol. Microbiol.* - 2012. - Vol. 86, № 2. - P. 367-381.
37. Kumar P., Kaushik A., Lloyd E. P., Li S. G., Mattoo R., Ammerman N. C., Bell D. T., Perryman A. L., Zandi T. A., Ekins S., Ginell S. L., Townsend C. A., Freundlich J. S., Lamichhane G. Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials // *Nat. Chem. Biol.* - 2017. - Vol. 13, № 1. - P. 54-61.
38. Lavollay M., Arthur M., Fourgeaud M., Dubost L., Marie A., Veziris N., Blanot D., Gutmann L., Mainardi J.-L. The peptidoglycan of stationary-phase *Mycobacterium tuberculosis* predominantly contains cross-links generated by L, D-transpeptidation // *J. Bacteriol.* - 2008. - Vol. 190, № 12. - P. 4360-4366.
39. Maitra A., Munshi T., Healy J., Martin L. T., Vollmer W., Keep N. H., Bhakta S. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen // *FEMS Microbiol. Rev.* - 2019. - Vol. 43, № 5. - P. 548-575.
40. Palomino J. C., Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - № 68. - P. 275-283.
41. Patel H., Calip G. S., DiDomenico R. J., Schumock G. T., Suda K. J., Lee T. A. Comparison of cardiac events associated with Azithromycin vs Amoxicillin // *JAMA Netw. Open*. - 2020. - Vol. 3, № 9. - P. e2016864.
42. Payen M. C., Muylle I., Vandenberg O., Mathys V., Delforge M., Van den Wijngaert S., Clumeck N., De Wit S. Meropenem-clavulanate for
22. Dhar N., Dubée V., Ballell L., Cuinet G., Hugonnet J.E., Signorino-Gelo F., Barros D., Arthur M., McKinney J.D. Rapid cytolysis of *Mycobacterium tuberculosis* by faropenem, an orally bioavailable  $\beta$ -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 2, pp. 1308-1319.
23. Diacon A.H., van der Merwe L., Barnard M.  $\beta$ -lactams against tuberculosis - new trick for an old dog? *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, no. 4, pp. 393-394.
24. Dubée V., Triboulet S., Mainardi J.L., Ethève-Quelquejeu M., Gutmann L., Marie A., Dubost L., Hugonnet J.E., Arthur M. Inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase LdtMt<sub>1</sub> by carbapenems and cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 8, pp. 4189-4195.
25. Erdemli S.B., Gupta R., Bishai W.R., Lamichhane G., Amzel L.M., Bianchet M.A. Targeting the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*: structure and mechanism of L,D-transpeptidase 2. *Structure*, 2012, vol. 20, no. 12, pp. 2103-2115.
26. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. Gokulan K., Khare S., Cerniglia C.E., Foley S.L., Varughese K.I. Structure and inhibitor specificity of L,D-transpeptidase (LdtMt2) from *Mycobacterium tuberculosis* and antibiotic resistance: Calcium binding promotes dimer formation. *AAPS J.*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 44.
28. Gold B., Smith R., Nguyen Q., Roberts J., Ling Y., Lopez Quezada L., Somersan S., Warriar T., Little D., Pingle M., Zhang D., Ballinger E., Zimmerman M., Dartois V., Hanson P., Mitscher L.A., Porubsky P., Rogers S., Schoenen F.J., Nathan C., Aubé J. Novel cephalosporins selectively active on nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Chem.*, 2016, vol. 59, no. 13, pp. 6027-6044.
29. Gonzalo X., Drobniowski F. Is there a place for  $\beta$ -lactams in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis? Synergy between meropenem and amoxicillin/clavulanate. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, vol. 68, no. 2, pp. 366-369.
30. Gun M.A., Bozdogan B., Coban A.Y. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics. *Future Microbiol.*, 2020, vol. 15, no. 10, pp. 937-944.
31. Horita Y., Maeda S., Kazumi Y., Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, no. 58, pp. 7010-7014.
32. Hugonnet J.E., Tremblay L.W., Boshoff H.I., Barry C.E. 3rd, Blanchard J.S. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci.*, 2009, no. 323, pp. 1215-1218.
33. Kaushik A., Ammerman N.C., Tasneen R., Story-Roller E., Dooley K.E., Dorman S.E., Nuermberger E.L., Lamichhane G. In vitro and in vivo activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 8, pp. 2320-2325.
34. Kim H.S., Kim J., Im H.N., Yoon J.Y., An D.R., Yoon H.J., Kim J.Y., Min H.K., Kim S.J., Lee J.Y., Han B.W., Suh S.W. Structural basis for the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* L,D-transpeptidase by meropenem, a drug effective against extensively drug-resistant strains. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 2013, no. 69, pp. 420-431.
35. Klemens S.P., DeStefano M.S., Cynamon M.H. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis: lessons from studies with mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, no. 37, pp. 2344-2347.
36. Kumar P., Arora K., Lloyd J.R., Lee I.Y., Nair V., Fischer E., Boshoff H.I., Barry C.E. 3rd. Meropenem inhibits D, D-carboxypeptidase activity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.*, 2012, vol. 86, no. 2, pp. 367-381.
37. Kumar P., Kaushik A., Lloyd E.P., Li S.G., Mattoo R., Ammerman N.C., Bell D.T., Perryman A.L., Zandi T.A., Ekins S., Ginell S.L., Townsend C.A., Freundlich J.S., Lamichhane G. Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials. *Nat. Chem. Biol.*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 54-61.
38. Lavollay M., Arthur M., Fourgeaud M., Dubost L., Marie A., Veziris N., Blanot D., Gutmann L., Mainardi J.-L. The peptidoglycan of stationary-phase *Mycobacterium tuberculosis* predominantly contains cross-links generated by L, D-transpeptidation. *J. Bacteriol.*, 2008, vol. 190, no. 12, pp. 4360-4366.
39. Maitra A., Munshi T., Healy J., Martin L.T., Vollmer W., Keep N.H., Bhakta S. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 43, no. 5, pp. 548-575.
40. Palomino J.C., Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, no. 68, pp. 275-283.
41. Patel H., Calip G.S., DiDomenico R.J., Schumock G.T., Suda K.J., Lee T.A. Comparison of cardiac events associated with Azithromycin vs Amoxicillin. *JAMA Netw. Open*, 2020, vol. 3, no. 9, pp. e2016864.
42. Payen M.C., Muylle I., Vandenberg O., Mathys V., Delforge M., Van den Wijngaert S., Clumeck N., De Wit S. Meropenem-clavulanate for

- drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases // *Int. J. Tuberc Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 1. - P. 34-39.
43. Pushkaran A. C., Vinod V., Vanuopadath M., Nair S. S., Nair S. V., Vasudevan A. K., Biswas R., Mohan C. G. Combination of repurposed drug diosmin with amoxicillin-clavulanic acid causes synergistic inhibition of mycobacterial growth // *Sci Rep.* - 2019. - Vol. 9, № 1. - 6800.
44. Ramón-García S., González Del Río R., Villarejo A. S., Sweet G. D., Cunningham F., Barros D., Ballell L., Mendoza-Losana A., Ferrer-Bazaga S., Thompson C. J. Repurposing clinically approved cephalosporins for tuberculosis therapy // *Sci. Rep.* - 2016. - Vol. 28, № 6. - P. 34293.
45. Sauvage E., Kerff F., Terrak M., Ayala J. A., Charlier P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis // *FEMS Microbiol. Rev.* - 2008. - Vol. 32, № 2. - P. 234-258.
46. Schembri S., Williamson P. A., Short P. M., Singanayagam A., Akram A., Taylor J., Singanayagam A., Hill A. T., Chalmers J. D. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies // *BMJ.* - 2013. - Vol. 20. - P. 346:f1235.
47. Schoonmaker M. K., Bishai W. R., Lamichhane G. Nonclassical transpeptidases of *Mycobacterium tuberculosis* alter cell size, morphology, the cytosolic matrix, protein localization, virulence, and resistance to  $\beta$ -lactams // *J. Bacteriol.* - 2014. - №. 196. - P. 1394-1402.
48. Simkó J., Csilek A., Karászi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents // *Infection.* - 2008. - № 36. - P. 194-206.
49. Solapure S., Dinesh N., Shandil R., Ramachandran V., Sharma S., Bhattacharjee D., Ganguly S., Reddy J., Ahuja V., Panduga V., Parab M., Vishwas K. G., Kumar N., Balganes M., Balasubramanian V. In vitro and in vivo efficacy of beta-lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2013. - Vol. 57, № 6. - P. 2506-2510.
50. Srivastava S., Deshpande D., Pasipanodya J., Nuermberger E., Swaminathan S., Gumbo T. Optimal clinical doses of Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin in children with disseminated tuberculosis: Goldilocks // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 63 (suppl. 3). - P. S102-S109.
51. Story-Roller E., Lamichhane G. Have we realized the full potential of  $\beta$ -lactams for treating drug-resistant TB? // *IUBMB Life.* - 2018. - Vol. 70, № 9. - P. 881-888. doi: 10.1002/iub.1875.
52. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study // *BMJ.* - 2014. - № 349. - g4930.
53. Tiberi S., Payen M. C., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Guizado A. V., Migliori G. B. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB // *Eur. Respir. J.* - 2016. - № 47. - P. 123-1243.
54. Tiberi S., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Effectiveness and safety of imipenem-clavulanate added to an Optimized Background Regimen (OBR) versus OBR control regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 62, № 9. - P. 1188-1190.
55. Truffot-Pernot C., Lounis N., Grosset J. H., Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1995. - № 39. - P. 2827-2828.
56. Van der Paardt A.-F., Wilffert B., Akkerman O. W., de Lange W. C. M., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T. S., Kosterink J. G. W., Alffenaar J.-W. C. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 46. - P. 444-455.
57. Van der Paardt A. L., Akkerman O. W., Gualano G., Palmieri F., Davies Forsman L., Aleksa A., Tiberi S., de Lange W. C., Bolhuis M. S., Skrahina A., van Soolingen D., Kosterink J. G., Migliori G. B., van der Werf T. S., Alffenaar J. C. Safety and tolerability of clarithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49, № 3. - P. 1601612.
58. Van Rijn S. P., Zuur M. A., Anthony R., Wilffert B., van Altena R., Akkerman O. W., de Lange W. C. M., van der Werf T. S., Kosterink J. G. W., Alffenaar J. C. Evaluation of carbapenems for treatment of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 2. - P. e01489- e014818.
59. Volberg W. A., Koci B. J., Su W., Lin J., Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2002. - Vol. 302, № 1. - P. 320-327.
60. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, World Health Organization, 2011.
61. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
- drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. *Int. J. Tuberc Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 34-39.
43. Pushkaran A.C., Vinod V., Vanuopadath M., Nair S.S., Nair S.V., Vasudevan A.K., Biswas R., Mohan C.G. Combination of repurposed drug diosmin with amoxicillin-clavulanic acid causes synergistic inhibition of mycobacterial growth. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, 6800.
44. Ramón-García S., González Del Río R., Villarejo A.S., Sweet G.D., Cunningham F., Barros D., Ballell L., Mendoza-Losana A., Ferrer-Bazaga S., Thompson C.J. Repurposing clinically approved cephalosporins for tuberculosis therapy. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 28, no. 6, pp. 34293.
45. Sauvage E., Kerff F., Terrak M., Ayala J.A., Charlier P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2008, vol. 32, no. 2, pp. 234-258.
46. Schembri S., Williamson P.A., Short P.M., Singanayagam A., Akram A., Taylor J., Singanayagam A., Hill A.T., Chalmers J.D. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*, 2013, vol. 20, pp. 346:f1235.
47. Schoonmaker M.K., Bishai W.R., Lamichhane G. Nonclassical transpeptidases of *Mycobacterium tuberculosis* alter cell size, morphology, the cytosolic matrix, protein localization, virulence, and resistance to  $\beta$ -lactams. *J. Bacteriol.*, 2014, no. 196, pp. 1394-1402.
48. Simkó J., Csilek A., Karászi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*, 2008, no. 36, pp. 194-206.
49. Solapure S., Dinesh N., Shandil R., Ramachandran V., Sharma S., Bhattacharjee D., Ganguly S., Reddy J., Ahuja V., Panduga V., Parab M., Vishwas K.G., Kumar N., Balganes M., Balasubramanian V. In vitro and in vivo efficacy of beta-lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 6, pp. 2506-2510.
50. Srivastava S., Deshpande D., Pasipanodya J., Nuermberger E., Swaminathan S., Gumbo T. Optimal clinical doses of Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin in children with disseminated tuberculosis: Goldilocks. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 63, suppl. 3, pp. S102-S109.
51. Story-Roller E., Lamichhane G. Have we realized the full potential of  $\beta$ -lactams for treating drug-resistant TB? *IUBMB Life*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 881-888. doi: 10.1002/iub.1875.
52. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ*, 2014, no. 349, g4930.
53. Tiberi S., Payen M.C., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Guizado A.V., Migliori G.B. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 47, pp. 123-1243.
54. Tiberi S., Sotgiu G., D'Ambrosio L. Effectiveness and safety of imipenem-clavulanate added to an Optimized Background Regimen (OBR) versus OBR control regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 62, no. 9, pp. 1188-1190.
55. Truffot-Pernot C., Lounis N., Grosset J.H., Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, no. 39, pp. 2827-2828.
56. Van der Paardt A.-F., Wilffert B., Akkerman O.W., de Lange W.C.M., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T.S., Kosterink J.G.W., Alffenaar J.-W.C. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 444-455.
57. Van der Paardt A.L., Akkerman O.W., Gualano G., Palmieri F., Davies Forsman L., Aleksa A., Tiberi S., de Lange W.C., Bolhuis M.S., Skrahina A., van Soolingen D., Kosterink J.G., Migliori G.B., van der Werf T.S., Alffenaar J.C. Safety and tolerability of clarithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 1601612.
58. Van Rijn S.P., Zuur M.A., Anthony R., Wilffert B., van Altena R., Akkerman O.W., de Lange W.C.M., van der Werf T.S., Kosterink J.G.W., Alffenaar J.C. Evaluation of carbapenems for treatment of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 2, pp. e01489- e014818.
59. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., Lin J., Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, vol. 302, no. 1, pp. 320-327.
60. WHO, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva, World Health Organization, 2011.
61. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.

62. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur. Respir. J.* - 2015. - Vol. 46, № 5. - P. 1461-1470.
63. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>.
64. Xiao S., Guo H., Weiner W. S., Maddox C., Mao C., Gunosewoyo H., Pelly S., White E. L., Rasmussen L., Schoenen F. J., Aubé J., Bishai W. R., Lun S. Revisiting the  $\beta$ -lactams for tuberculosis therapy with a compound-compound synthetic lethality approach // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, №11. - P. e01319-19.
62. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 5, pp. 1461-1470.
63. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>.
64. Xiao S., Guo H., Weiner W.S., Maddox C., Mao C., Gunosewoyo H., Pelly S., White E.L., Rasmussen L., Schoenen F.J., Aubé J., Bishai W.R., Lun S. Revisiting the  $\beta$ -lactams for tuberculosis therapy with a compound-compound synthetic lethality approach. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 11, pp. e01319-19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Можокина Галина Николаевна**

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

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

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

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел.: + 7 (495) 631-15-15, доб. 1001.  
E-mail: [nmrc@nmrc.ru](mailto:nmrc@nmrc.ru)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Galina N. Mozhokina**

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

**Anastasiya G. Samoylova**

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

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 1001.  
Email: [nmrc@nmrc.ru](mailto:nmrc@nmrc.ru)

Поступила 15.08.2021

Submitted as of 15.08.2021