



Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека

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

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены актуальные данные из 88 источников литературы, касающиеся краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с характеристикой наиболее эффективных препаратов – бедаквилина, линезолида, деламанида, клофазимина. Также приведены сведения о дополнительных свойствах препаратов – модулировать ключевые иммунные реакции и иммунометаболические процессы, которые лежат в основе нового подхода к совершенствованию лечения туберкулеза – терапии хозяина.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, краткосрочные схемы лечения, противотуберкулезные препараты, терапия хозяина

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>

Medications for Short-Course Chemotherapy of Drug Resistant Tuberculosis and Their Effect on the Host

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

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

ABSTRACT

The review presents up-to-date data from 88 publications devoted to the short-course regimens of multiple drug resistant tuberculosis treatment and describes characteristics of the most effective drugs – bedaquiline, linezolid, delamanid, and clofazimine. Information is also provided on the additional properties of the drugs, i.e. modulation of the key immune response and immunometabolic processes that underlie a new approach to improvement of tuberculosis treatment, the so-called host therapy.

Key words: drug resistant tuberculosis, multiple drug resistance, short-course treatment regimens, anti-tuberculosis drugs, host therapy

For citations: Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A., Russkikh A. E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 54-64 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Одной из основных причин недостаточной эффективности существующих режимов этиотропного лечения туберкулеза является распространение штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в мире составляет 57%, а при наличии дополнительной резистентности возбудителя к препаратам группы фторхинолонов, аминогликозидам и/или полипептиду – 41% [48].

Длительность лечения больных МЛУ-ТБ и необходимость применения многокомпонентных схем химиотерапии увеличивают экономические затраты на организацию лечения [1] и повышают среди пациентов риск отказа от химиотерапии, особенно при возникновении нежелательных явлений (НЯ) на

применяемые лекарственные препараты [2]. В последние годы предпочтительным вариантом лечения МЛУ-ТБ являются полностью пероральные схемы химиотерапии, имеющие большой потенциал для сокращения продолжительности лечения, повышения безопасности и в конечном счете повышения эффективности лечения [74, 82].

Краткосрочные схемы лечения. Применение новых эффективных препаратов для лечения туберкулеза позволило разработать краткосрочные схемы лечения (КСЛ), которые могут рассматриваться как возможность повышения приверженности лечению, ускоренного возвращения к работе, учебе и обычной жизни, преодоления социальной стигматизации, связанной с туберкулезом [51]. Согласно результатам 1-го этапа исследования STREAM с включением 424 пациентов, применение КСЛ продолжительностью 9-11 мес. не ухудшало показатели

эффективности лечения и соответствовало показателям безопасности длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, сформированных в соответствии с рекомендациями ВОЗ [69]. Возможность эффективного использования КСЛ при полностью пероральных схемах химиотерапии туберкулеза продемонстрирована в клинических исследованиях, проведенных в Грузии [13], Юго-Восточной Азии [49], Южной Африке [77]. Оценки их экономической эффективности выявили существенное снижение затрат на лечение по сравнению с длительными схемами химиотерапии, а также и с КСЛ с включением инъекционных препаратов [23, 30, 65, 67].

Препараты для КСЛ

Бедаквилин относится к классу диарилхинолинов, оказывает бактерицидное действие на МБТ и не имеет перекрестной резистентности с другими препаратами для лечения туберкулеза, применяемыми в Российской Федерации. Бедаквилин обладает уникальным механизмом действия: воздействует на АТФ-синтазу микобактерий. На сегодняшний день этот препарат является основой полностью пероральных режимов лечения пациентов с МЛУ-ТБ [82] и доказанной эффективностью результатами множественных исследований [7, 32].

Эффективность применения бедаквилина связана с ускорением негитивации мокроты. Высокая скорость абациллирования была продемонстрирована на мышинной модели туберкулеза и в клинических исследованиях [64, 81]. В крупном многоцентровом наблюдательном исследовании, где были проанализированы 428 случаев МЛУ-ТБ, негитивация посева мокроты через 90 дней лечения была достигнута у 80,5% с медианой времени до конверсии 60 (33-90) дней [18]. В клиническом исследовании фазы 2b медиана времени до негитивации посева мокроты уменьшилась с 125 до 83 дней при добавлении бедаквилина к базовой схеме лечения МЛУ-ТБ [31]. Путем математического моделирования установлено, что применение бедаквилина может сократить продолжительность лечения МЛУ-ТБ до 18 нед. [33].

Деламанид – новый противотуберкулезный препарат (ПТП) класса бициклических нитроимидазолов, рекомендованный ВОЗ для включения в полностью пероральные длительные режимы лечения МЛУ-ТБ [82]. Это пролекарство, которое активируется коферментом F420 – деазафлаavin-зависимой нитроредуктазой микобактерий, образуя нестабильные промежуточные соединения, которые в свою очередь приводят к образованию активных форм азота. Активированный деламанид оказывает двойное бактерицидное действие: предотвращает синтез миколовой кислоты, а активные формы азота вызывают респираторный взрыв [41, 63]. Проникая внутрь макрофагов, деламанид оказывает бактерицидное действие не только в отношении активных, но внутриклеточно локализованных «дремлющих» МБТ [17]. Деламанид проявляет раннюю бактери-

цидную активность [31], которая способствует ускоренной негитивации мокроты [47], что делает перспективным включение деламанида в КСЛ [6, 56].

Другим перспективным препаратом для включения в КСЛ является **клофазимин** [4]. Это противолепрозный препарат, проявляющий бактериостатическое и некоторое бактерицидное действие на *M. leprae*. Клофазимин ингибирует рост МБТ, связываясь с их ДНК, однако точные механизмы его действия полностью не раскрыты. Предполагаемый механизм антимикобактериальной активности клофазимина может быть связан с его воздействием на мембрану, включающую бактериальную дыхательную цепь переноса электронов. Внутриклеточное окисление восстановленного клофазимина сопровождается синтезом активных форм кислорода (АФК) и супероксида водорода (H_2O_2). Взаимодействие клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию антимикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, препятствуя поглощению ионов калия. Оба механизма ведут к нарушению клеточного энергетического метаболизма и образования АТФ.

Эффективность клофазимина была продемонстрирована в доклинических и рандомизированных контролируемых исследованиях [27, 78, 85]. В результате рандомизированного многоцентрового исследования в Китае выявлено, что добавление клофазимина в дозе 100 мг в день повышает эффективность стандартизированного режима лечения МЛУ-ТБ. Основным достижением была доля пациентов с успешным исходом лечения (65,1% против 47,3% в контрольной группе) [34]. Результаты ряда исследований продемонстрировали наличие синергизма между клофазимином и другими препаратами для лечения туберкулеза [64, 66]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Южной Африке, отмечено 2-кратное увеличение показателя негитивации мокроты через 6 мес. лечения пациентов схемой, содержащей клофазимин, по сравнению с контрольной группой [70]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ клофазимин включен в КСЛ МЛУ-ТБ, а также может использоваться в более длительных режимах лечения.

Линезолид – синтетический антибактериальный препарат, относится к классу оксазолидинонов, проявляющих активность *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий, анаэробных микроорганизмов и МБТ. За счет связывания с бактериальными рибосомами линезолид предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

При назначении линезолида эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ значительно повышается [7]. Сох Н., Ford N. проанализировали данные 148 пациентов из 11 исследований, получавших линезолид [26]. Общая доля эффективного лече-

ния составила 67,99%. Существенных различий при сравнении суточной дозы линезолида (≤ 600 против > 600 мг) и средней продолжительности приема линезолида (≤ 7 против > 7 месяцев) не выявлено. Объединенная оценка частоты любых нежелательных реакций составила 61,48%, при этом у 36,23% участников они были вызваны линезолидом, его прием был прекращен. По результатам 23 исследований, проведенных в 14 странах с участием 507 пациентов, общая доля эффективного лечения составила 77,36%, а доля достижения негативации посева была определена как 88,45% [9]. Среди НЯ, приводящих к прекращению приема линезолида, чаще регистрировалась миелосупрессия при использовании более высоких доз препарата. Дозозависимый эффект линезолида по частоте миелосупрессии (48,4% против 24,8% при низкой дозе) отразили в результатах метаанализа [62].

Связь эффективности лечения и частоты летальности при использовании отдельных препаратов была оценена в метаанализе с использованием предоставленных исследователями анонимизированных индивидуальных данных 12 030 больных МЛУ-ТБ из 50 исследований, проведенных в 25 странах [24]. Эффективность лечения положительно коррелировала с использованием линезолида, бедаквилина и клофазимина. Также была выявлена значимая связь между снижением летальности и применением линезолида, бедаквилина и фторхинолонов.

Однако ценность этих препаратов обусловлена не только их противотуберкулезной активностью в отношении МБТ МЛУ, но и особым влиянием на организм больного человека – хозяина.

Стратегия терапии хозяина. В последнее время в вопросах лечения туберкулеза большое внимание уделяется использованию терапии, направленной на хозяина – *host-directed therapy* (HDT), целью которой является усиление иммунных механизмов, уменьшающих избыточное воспаление, повреждение легочной ткани и ограничивающих рост МБТ [57, 58, 67, 72].

Cahill C. et al. [20] приводят данные, подтверждающие стратегическое направление использования противомикробных средств в дополнение к их бактерицидным эффектам, как препаратам, ориентированным на усиление иммунных ответов в инфицированных иммунокомпетентных клетках хозяина. Такие стратегии работают за счет усиления про- или противовоспалительных и иммунометаболических процессов [55]. Эти методы лечения не нацелены напрямую на патогены, что позволяет избежать возникновения лекарственной устойчивости патогенов, что делает эту стратегию многообещающей [57]. По определению авторов [8], HDT – это новая и развивающаяся концепция, направленная на усиление иммунного ответа хозяина против микобактериальной инфекции с использованием лекарств или соединений с дополнительными антибиотиче-

скими свойствами или без них. Разработаны новые иммуноопосредованные терапевтические стратегии, которые повышают эффективность лечения существующими ПТП за счет влияния на факторы врожденного иммунитета препаратов из различных фармакологических групп [57, 59]. Направления HDT многообразны и особенно востребованы как дополнение к лечению больных МЛУ-ТБ.

Влияние противотуберкулезных препаратов на организм хозяина. Все антимикробные препараты, и ПТП в том числе, могут оказывать влияние на иммунную систему: косвенно, через нарушение микробиоты организма [80] или напрямую за счет модуляции функций иммунных клеток, запуска врожденного арсенала антимикробных факторов, включающих производство АФК и азота, фагосомный путь или аутофагию [54, 86]. Лекарства могут вызывать изменения иммунометаболических процессов [20], в основе которых лежит нарушение функции митохондрий [35].

Нарушение функций и морфологии митохондрий характерно для развития туберкулезной инфекции. В инфицированных МБТ клетках происходит изменение размера, формы митохондрий, их количества и распределения [38]. Микобактерии для облегчения выживания в макрофагах перестраивают энергетический метаболизм, нарушая синтез АТФ. Chen M. et al. [22] на культуре человеческих макрофагов моноцитарного происхождения показали, что в процессе их инфицирования вирулентными МБТ происходят высвобождение цитохрома из митохондрий и истощение митохондриального мембранного потенциала. Cumming B. M. et al. [28] доказали, что на глубину и особенности метаболических изменений существенно влияют жизнеспособность, вирулентность и иммуномодулирующий потенциал МБТ. Измеряя скорость гликолиза и дыхания в режиме реального времени, авторы показали, что только вирулентные МБТ индуцировали фенотип покоящейся энергии в макрофагах за счет замедления гликолиза и цикла трикарбоновых кислот. При этом наблюдалось увеличение зависимости от окисления жирных кислот, причем экзогенных, т. е. жирных кислот и холестерина хозяина. Huang L. et al. [52] подтверждают, что выживаемость МБТ в клетке-хозяине обеспечивается преимущественно жирными кислотами и холестерином, а способность расщеплять стеролы является необычной метаболической характеристикой, унаследованной от сапрофитного предка. При блокировании β -окисления жирных кислот хозяина нарушался рост МБТ в культуре макрофагов и в организме инфицированных мышей за счет быстрой генерации АФК в митохондриях и усиления активности аутофагии [21, 71]. В исследованиях Gleeson L. E. et al. [46], выполненных на культурах макрофагов альвеолярного, моноцитарного и костномозгового происхождения, инфицированных МБТ, показано, что переход энергообмена с окислительного фосфорилирования и

цикла трикарбоновых кислот на гликолиз сопровождается выработкой провоспалительного цитокина IL-1b, который ограничивает выживаемость внутриклеточных бактерий. Переключение метаболизма на гликолиз и выработка провоспалительных цитокинов являются ключевыми эффекторными функциями, регулируемые эпигенетическими изменениями, и служат неотъемлемой частью способности макрофага вызывать эффективный иммунный ответ против МБТ [25]. Переход на аэробный гликолиз изменяет также метаболизм хозяина, что приводит к появлению в образцах мокроты таких метаболитов, как d-глюконовая кислота, d-лактон, глутаровая кислота, бутанол и этан [37].

ПТП могут модулировать ключевые воспалительные реакции и иммунометаболические процессы, причем как в отрицательную сторону, вызывая нежелательные побочные эффекты, так и в положительную, обосновывая новый подход НДТ. Так, **линезолид** вызывает ряд токсических побочных реакций при длительном использовании: гиперлактатемию, молочный и метаболический ацидоз [12], миелосупрессию, приводящую к тромбоцитопении и анемии [15], зрительную и периферическую невропатию [5, 19, 40, 68]. Основной причиной большинства этих НЯ считаются нарушения митохондриальной функции [75, 76]. De Vriese A. S. et al. [29] изучали ультраструктуру и активность ферментов дыхательной цепи митохондрий и митохондриальную ДНК (мтДНК) в образцах мышц, печени и почек, полученных от пациента, у которого развились оптическая нейропатия, энцефалопатия, скелетная миопатия, лактоацидоз и почечная недостаточность после длительного приема линезолида. Установлено снижение активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи в пораженных тканях, но без ультраструктурных аномалий митохондрий и без мутаций в мтДНК.

В исследованиях [36] обнаружено, что линезолид увеличивает продукцию лактата в первичных остеобластах человека, это указывает на повышенную гликолитическую активность. Глубокое снижение потребления кислорода, приводящее к увеличению уровня лактата в крови, также было описано в клиническом наблюдении у пациента во время линезолид-индуцированного лактоацидоза, приведшего к его гибели [73]. Авторы выявили дисбаланс между митохондриальными и ядерными субъединицами дыхательной цепи и снижение реактивного биогенеза митохондрий. Анализ моноклеарных клеток периферической крови пациентов, получавших линезолид для лечения различных, нетуберкулезных, инфекций, показал снижение ряда митохондриальных маркеров, коррелирующих с увеличением апоптоза, увеличение массы митохондрий в нервных волокнах кожи и отек аксонов [43]. Результат исследований позволил авторам сделать заключение, что линезолид проявляет тканезависимую митотоксичность, которая отвечает за гибель

клеток крови и набухание нервных волокон, что приводит к неблагоприятным гематологическим и побочным эффектам со стороны периферической нервной системы.

Winchell C. G. et al. [83] считают, что подавление костного мозга при длительном использовании линезолида может быть опосредовано цитокином IL-1. На модели туберкулеза мышей авторы показали, что, модулируя активность IL-1, удалось повысить терапевтический эффект линезолида, проявившийся в уменьшении количества нейтрофилов в легких, и снизить его токсическое действие на популяцию эритроидных предшественников. Результаты исследований подтверждают, что сочетание линезолида с ингибитором IL-1, в качестве которого использовали антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA), известного как Анакинра (применяется для лечения ревматоидного артрита), может быть эффективным подходом к НДТ при туберкулезе: во-первых, для снижения токсичности линезолида и, во-вторых, для уменьшения патологии, связанной с неконтролируемой передачей сигналов IL-1.

По данным исследований Genestet C. et al. [44], линезолид способствует активации и эффективности аутофагии.

Бедаквилин специфически нарушает внутриклеточную продукцию АТФ у МБТ, ингибируя активность бактериальной АТФ-синтазы, связываясь с субъединицей комплекса V в цепи переноса электронов, что приводит к истощению выработки энергии [11, 60, 61]. На митохондриальную АТФ-синтазу различных эукариотических клеток хозяина бедаквилин оказывает неоднозначное действие. Fiorillo M. et al. [39] показали, что в культуре нормальных фибробластов человека бедаквилин значительно увеличивал потребление кислорода, а в клетках рака молочной железы MCF7 ингибировал потребление кислорода митохондриями и гликолиз, что приводило к дисфункции митохондрий и истощению АТФ. В исследованиях [84] установлено, что за счет снижения АТФ и окислительного стресса бедаквилин дозозависимо подавлял пролиферацию клеток рака легкого, независимо от подтипов и молекулярной гетерогенности, и образование капиллярной сети эндотелиальных клеток, ассоциированных с опухолью легких человека, даже в присутствии фактора роста эндотелия сосудов. Результаты, полученные в культуре клеток *in vitro*, подтверждены на мышинной модели рака легких с ксенотрансплантатом.

Бедаквилин дозозависимым образом влиял на активность комплексов митохондриальной транспортной цепи гепатоцитов здоровых крыс. В высоких концентрациях (50 мкМ) подавлял активность ферментов дыхательной цепи комплексов I, II и III в митохондриях печени. При более низких концентрациях (до 10 мкМ) бедаквилин незначительно активировал комплекс I и ингибировал продукцию H₂O₂ в митохондриях [14]. Авторы считают, что бе-

даквиллин может защищать нормальные клетки от развития окислительного стресса и гибели.

Полногеномный транскрипционный анализ позволил выявить доказательства иммуномодулирующего действия бедаквилина на функции клеток хозяина [45]. Препарат способствует образованию лизосом, мембраны фагосом, везикул, вакуолярного просвета, влияя на активность гидролазы и гомеостаза липидов в наивных и инфицированных МБТ макрофагах. Бедаквилин подавляет базальный гликолиз, снижает гликолитическую способность в макрофагах, стимулированных МБТ, убитых нагреванием, и запускает антимикобактериальные механизмы, такие как слияние фагосома-лизосома и аутофагия. Даже при заражении человеческого макрофагов моноцитарного происхождения бедаквилин-устойчивым штаммом МБТ наблюдали внутриклеточное уничтожение микобактерий, несмотря на отсутствие прямого бактерицидного эффекта, что свидетельствует о модуляции антимикробной функции хозяина.

Бедаквилин за счет способности создавать кислотные компартменты может усиливать эффективность других лекарств, активность которых зависит от pH. Исследования *in vivo* показали синергетическое взаимодействие между бедаквилином и пиразинамидом [53]. В исследованиях на культуре макрофагов, зараженных устойчивыми к бедаквилину МБТ и обработанных бедаквилином в сочетании с пиразинамидом, продемонстрировали выраженное бактерицидное действие по сравнению с моно пиразинамидом [45]. Результат не был аддитивным эффектом между двумя препаратами, поскольку бедаквилин в использованной дозе не обладал антибактериальной активностью. Авторы считают, что усиление активности пиразинамида за счет бедаквилина, скорее всего, связано с влиянием бедаквилина на клетки хозяина, в частности, за счет увеличения закисления лизосом.

Интересное объяснение антимикобактериального эффекта комбинаций бедаквилина с другими препаратами с точки зрения влияния на клеточную биоэнергетику дали Lamprecht D. A. et al. [61]. Авторы отметили, что комбинации бедаквилина с клофазимином или с клофазимином и имидазопиридином (Q203) вызывали быстрое и устойчивое уничтожение МБТ без начальной бактериостатической фазы, что предполагало иной механизм действия, отличный от истощения АТФ, характерный для бедаквилина и Q203 (является ингибитором цитохрома bc1). В митохондриальной цепи электронов клофазимин перемещает электроны от фермента NADH-дегидрогеназы 2-го типа к кислороду, генерируя бактерицидные АФК. С помощью проточной цитометрии доказали, что быстрое синергетическое уничтожение МБТ опосредуется значительным увеличением продукции АФК именно за счет сочетания клофазимины с бедаквилином и Q203.

Клофазимин во время длительного перорального приема накапливается в макрофагах, образуя нерастворимые внутриклеточные кристаллические включения. По мнению Yoon G. S. et al. [87], за счет кристаллизации детоксифицируется цитотоксичный растворимый клофазимин, что защищает митохондрии от апоптоза. Ранее Fukutomi Y. et al. [42] наблюдали в макрофагах моноцитарного происхождения, обработанных клофазимином, снижение метаболической активности, уменьшение размера клеток, ядерную конденсацию и фрагментацию, характерные для апоптоза. Авторы исследования [88] установили, что кристаллы клофазимины меняют пути иммунного сигнального ответа, приводя к усилению продукции антагониста рецептора IL-1RA и подавлению продукции TNF- α , что лежит в основе противовоспалительной активности клофазимины. Позже в эксперименте на мышах, получавших клофазимин в течение 8 нед., когда в тканевых макрофагах уже образовались биокристаллы лекарства, определили 3-кратное увеличение продукции IL-1RA в печени и 21-кратное увеличение его уровня в сыворотке по сравнению с аналогичными данными у мышей, получавших клофазимин только 2 нед. По заключению авторов, накопление биокристаллов клофазимины в резидентных тканевых макрофагах вызвало IL-1RA-зависимый системный противовоспалительный ответ. Наблюдаемые в организме мышей под действием клофазимины метаболические сдвиги – повышение гликолитической активности, снижение выведения с мочой сукцината и α -кетоглутарата (промежуточных продуктов цикла Кребса) – свидетельствуют об иммуномодулирующей активности клофазимины [79].

Интересные данные, характеризующие иммуномодулирующую активность клофазимины, привели Ahmad S. et al. [10]. При ревакцинации мышей вакциной БЦЖ, подвергшейся воздействию клофазимины, наблюдали дифференцировку стволовых клеток памяти, что позволило восстановить Т-клетки центральной памяти и эффекторные Т-клетки памяти с длительным сроком существования и обеспечить повышенную эффективность вакцины у мышей.

Противовоспалительная активность клофазимины проявляется ингибированием активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Клофазимин может косвенно влиять на пролиферацию Т-клеток, способствуя высвобождению АФК и простагландинов, особенно GE2 из нейтрофилов и моноцитов [50]. Благодаря противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам, клофазимин успешно используется для лечения многобациллярной леプロзной узловой эритемы [3] и различных немикробных хронических воспалительных заболеваний, преимущественно кожи, включая кожные поражения при системной красной волчанке [16].

Иммуномодулирующий потенциал **деламанида** изучили Lyu X.-L. et al. [63]. На культуру макрофа-

гов, инфицированных МБТ лабораторного штамма H37Rv или клинического изолята с МЛУ, воздействовали в течение 4 ч деламанидом в концентрациях от 1 до 20 МИК. Через 4, 24 и 48 ч после инкубации определяли количество внутриклеточных КОЕ МБТ в макрофагах. Параллельно определяли уровни 4 цитокинов: интерлейкина IL-12, 23/40 и TNF- α , способствующих активации макрофагов для участия в фагоцитозе и уничтожению МБТ, и IL-6, 10, которые могут ингибировать слияние фагоцитарных лизосом и аутофагию и способствовать выживаемости МБТ *in vivo*. Результаты исследований показали выраженный время- и дозозависимый бактерицидный эффект деламанида, особенно в отношении лабораторного штамма МБТ. Уровень IL-12, 23/40 в культуральном супернатанте от макрофагов, зараженных МЛУ МБТ, был выше по сравнению с контрольными инфицированными макрофагами только через 4 ч. Краткосрочный иммуностимулирующий эффект деламанида, по мнению авторов, связан с падением концентрации препарата в условиях эксперимента. Аналогичные значения уровней IL-12, 23/40 и TNF- α для макрофагов, инфицированных МЛУ МБТ и H37Rv, в других временных точках позволили сделать предположение, что иммуномодулирующий эффект деламанида нацелен

только на макрофаги и имеет мало общего с лекарственной устойчивостью МБТ. Снижение уровней IL-6, 10 под действием деламанида, особенно при инфицировании макрофагов МЛУ МБТ, по сравнению с контрольными инфицированными макрофагами, предполагает иммуносупрессивное действие препарата на секрецию и экспрессию IL-6, 10, что может способствовать формированию иммунного ответа и элиминации МБТ.

Заключение

Обсуждая влияние ПТП на иммунные ответы хозяина на примере линезолида, бедаквилина, клофазимина, деламанида, мы показали, что понимание взаимодействия между ПТП и иммунной системой поможет создать научную базу для составления наиболее эффективных комбинаций из существующих препаратов с учетом их противотуберкулезного потенциала и иммуномодулирующей активности. Изменяя функции иммунных клеток, такие ПТП могут опосредованно влиять на клинические исходы и продолжительность лечения. Разработка иммуноопосредованных терапевтических стратегий наиболее важна для более эффективного устранения МЛУ 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., Рудакова А. В., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
3. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Воронцова А. А., Калинина П. А. Фармакотерапия лепры // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 12-19.
4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
5. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
6. 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. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1 (accessed: 27.09.2021).
8. Adikesavalu H., Gopalaswamy R., Kumar A., Ranganathan U. D., Shanmugam S. Autophagy induction as a host-directed therapeutic strategy against

REFERENCES

1. 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 treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 7-14. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14.
2. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
3. Kubanov A.A., Karamova A.E., Vorontsova A.A., Kalinina P.A. Drug therapy of leprosy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, no. 4, pp. 12-19. (In Russ.)
4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
5. G. N. Mozhokina, A. G. Samoylova, and I. A. Vasilyeva. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
6. 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.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. 2020, Epub, Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1 (Accessed: 27.09.2021).
8. Adikesavalu H., Gopalaswamy R., Kumar A., Ranganathan U.D., Shanmugam S. Autophagy induction as a host-directed therapeutic strategy against

- Mycobacterium tuberculosis* infection // *Medicina* (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, № 6. – P. 522.
9. Agyeman A. A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 1-17.
10. Ahmad S., Bhattacharya D., Gupta N., Rawat V., Tousif S., Van Kaer L., Das G. Clofazimine enhances the efficacy of BCG revaccination via stem cell-like memory T cells // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. e1008356.
11. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H. W., Neefs J. M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – Vol. 307 (5707). – P. 223-227.
12. Apodaca A. A., Rakita R. M. Linezolid-induced lactic acidosis // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 86-87.
13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020 // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1.
14. Belosludtsev K. N., Belosludtseva N. V., Talanov E. Y., Tenkov K. S., Starinets V. S., Agafonov A. V., Pavlik L. L., Dubinin M. V. Effect of bedaquiline on the functions of rat liver mitochondria // *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* – 2019. – Vol. 1861, № 1. – P. 288-297.
15. Bernstein W. B., Trotta R. F., Rector J. T., Tjaden J. A., Barile A. J. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 517-520.
16. Bezerra E. L., Vilar M. J., da Trindade Neto P. B., Sato E. I. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 10. – P. 3073-3078.
17. Blair H. A., Scott L. J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 91-100.
18. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., Migliori G. B. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // *Eur. Respir J.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700387.
19. Bressler A. M., Zimmer S. M., Gilmore J. L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 8. – P. 528-531.
20. Cahill C., Phelan J. J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 493.
21. Chandra P., He L., Zimmerman M., Yang G., Köster S., Ouimet M., Wang H., Moore K. J., Dartois V., Schilling J. D., Philips J. A. Inhibition of fatty acid oxidation promotes macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis* // *mBio*. 2020. – Vol. 11, № 4. – P. e01139-20.
22. Chen M., Gan, H., Remold, H. G. A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 3707-3716.
23. Chiang C. Y., Lin C. J. Principles of chemotherapy for tuberculosis in national tuberculosis programmes of low- and middle-income countries // *Indian J. Tuberc.* – 2020. – Vol. 67 (4S). – P. S16-S22.
24. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S. D., Menzies D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392 (10150). – P. 821-834.
25. Cox D. J., Coleman A. M., Gogan K. M., Phelan J. J., Ó Maoldomhnaigh C., Dunne P. J., Basdeo S. A., Keane J. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1 β , and T helper cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1609.
26. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 447-454.
27. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 1211-1213.
- Mycobacterium tuberculosis* infection. *Medicina* (Kaunas), 2021, vol. 57, no. 6, pp. 522.
9. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 1-17.
10. Ahmad S., Bhattacharya D., Gupta N., Rawat V., Tousif S., Van Kaer L., Das G. Clofazimine enhances the efficacy of BCG revaccination via stem cell-like memory T cells. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. e1008356.
11. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H.W., Neefs J.M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005, vol. 307 (5707), pp. 223-227.
12. Apodaca A.A., Rakita R.M. Linezolid-induced lactic acidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 86-87.
13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1.
14. Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V., Talanov E.Y., Tenkov K.S., Starinets V.S., Agafonov A.V., Pavlik L.L., Dubinin M.V. Effect of bedaquiline on the functions of rat liver mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 2019, vol. 1861, no. 1, pp. 288-297.
15. Bernstein W.B., Trotta R.F., Rector J.T., Tjaden J.A., Barile A.J. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann. Pharmacother.*, 2003, vol. 37, no. 4, pp. 517-520.
16. Bezerra E.L., Vilar M.J., da Trindade Neto P.B., Sato E.I. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005, vol. 52, no. 10, pp. 3073-3078.
17. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*, 2015, vol. 75, no. 1, pp. 91-100.
18. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., Migliori G.B. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir J.*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 1700387.
19. Bressler A.M., Zimmer S.M., Gilmore J.L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, vol. 4, no. 8, pp. 528-531.
20. Cahill C., Phelan J.J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10, pp. 493.
21. Chandra P., He L., Zimmerman M., Yang G., Köster S., Ouimet M., Wang H., Moore K.J., Dartois V., Schilling J.D., Philips J.A. Inhibition of fatty acid oxidation promotes macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. e01139-20.
22. Chen M., Gan, H., Remold, H.G. A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, pp. 3707-3716.
23. Chiang C.Y., Lin C.J. Principles of chemotherapy for tuberculosis in national tuberculosis programmes of low- and middle-income countries. *Indian J. Tuberc.*, 2020, vol. 67 (4S), pp. S16-S22.
24. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S.D., Menzies D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, vol. 392 (10150), pp. 821-834.
25. Cox D.J., Coleman A.M., Gogan K.M., Phelan J.J., Ó Maoldomhnaigh C., Dunne P.J., Basdeo S.A., Keane J. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1 β , and T helper cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 1609.
26. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 447-454.
27. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1211-1213.

28. Cumming B. M., Addicott K. W., Adamson J. H., Steyn A. J. *Mycobacterium tuberculosis* induces decelerated bioenergetic metabolism in human macrophages // *Elife*. – 2018. – Vol. 7. – P. e39169.
29. De Vriese A. S., Van Coster R., Smet J., Seneca S., Lovering A., Van Haute L., Boelaert J. R. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1111-1117.
30. Dheda K., Cox H., Esmail A., Wasserman S., Chang K. C., Lange C. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 36-45.
31. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L. J., Wells C. D., Paccaly A. J., Donald P. R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 949-954.
32. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., de los Rios J. M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De Paepe E., van Heeswijk R. P., Dannemann B. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
33. Doan T. N., Cao P., Emeto T. I., McCaw J. M., McBryde E. S. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 62, № 12. – P. e01487-18.
34. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Chu N., Xu S. et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial // *Clin. Microbiol. Infect.* – Vol. 25, № 2. – P. 190-195.
35. Dubey R. K. Assuming the role of mitochondria in mycobacterial infection // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5. – P. 379-383.
36. Duewelhenke N., Krut O., Eysel P. Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 1. – P. 54-63.
37. du Preez I., Loots D. T. New sputum metabolite markers implicating adaptations of the host to *Mycobacterium tuberculosis*, and vice versa // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – Vol. 93, № 3. – P. 330-337.
38. Fine-Coulson K., Giguère S., Quinn F. D., Reaves B. J. Infection of A5A49 human type II epithelial cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces changes in mitochondrial morphology, distribution and mass that are dependent on the early secreted antigen, ESAT-6 // *Microb. Infect.* – 2015. – Vol. 17. – P. 689-697.
39. Fiorillo M., Lamb R., Tanowitz H. B., Cappello A. R., Martinez-Outschoorn U. E., Sotgia F., Lisanti M. P. Bedaquiline, an FDA-approved antibiotic, inhibits mitochondrial function and potentially blocks the proliferative expansion of stem-like cancer cells (CSCs) // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 1593-1607.
40. Frippiat F., Bergiers C., Michel C., Dujardin J. P., Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53, № 6. – P. 1114-1115.
41. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 108. – P. 186-194.
42. Fukutomi Y., Maeda Y., Makino M. Apoptosis-inducing activity of clofazimine in macrophages // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2011. – Vol. 55, № 9. – P. 4000-4005.
43. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., Cardellach F. et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 9. – P. e00542-17.
44. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O. Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 111. – P. 67-70.
45. Giraud-Gatineau A., Coya J. M., Maure A., Biton A., Thomson M., Bernard E. M., Marrec J., Gutierrez M. G., Larrouy-Maumus G., Brosch R., Gicquel B., Tailleux L. The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – P. e55692.
46. Gleeson L. E., Sheedy F. J., Pálsson-McDermott E. M., Triglia D., O'Leary S. M., O'Sullivan M. P., O'Neill L. A., Keane J. Cutting edge: *Mycobacterium tuberculosis* induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, № 6. – P. 2444-2449.
28. Cumming B.M., Addicott K.W., Adamson J.H., Steyn A.J. *Mycobacterium tuberculosis* induces decelerated bioenergetic metabolism in human macrophages. *Elife*, 2018, vol. 7, pp. e39169.
29. De Vriese A.S., Van Coster R., Smet J., Seneca S., Lovering A., Van Haute L., Boelaert J.R. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 42, pp. 1111-1117.
30. Dheda K., Cox H., Esmail A., Wasserman S., Chang K.C., Lange C. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 36-45.
31. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L.J., Wells C.D., Paccaly A.J., Donald P.R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 7, pp. 949-954.
32. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P., de los Rios J.M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De Paepe E., van Heeswijk R.P., Dannemann B. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
33. Doan T.N., Cao P., Emeto T.I., McCaw J.M., McBryde E.S. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 12, pp. e01487-18.
34. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Chu N., Xu S. et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 25, no. 2, pp. 190-195.
35. Dubey R.K. Assuming the role of mitochondria in mycobacterial infection. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, pp. 379-383.
36. Duewelhenke N., Krut O., Eysel P. Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, no. 1, pp. 54-63.
37. du Preez I., Loots D.T. New sputum metabolite markers implicating adaptations of the host to *Mycobacterium tuberculosis*, and vice versa. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, no. 3, pp. 330-337.
38. Fine-Coulson K., Giguère S., Quinn F.D., Reaves B.J. Infection of A5A49 human type II epithelial cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces changes in mitochondrial morphology, distribution and mass that are dependent on the early secreted antigen, ESAT-6. *Microb. Infect.*, 2015, vol. 17, pp. 689-697.
39. Fiorillo M., Lamb R., Tanowitz H.B., Cappello A.R., Martinez-Outschoorn U.E., Sotgia F., Lisanti M.P. Bedaquiline, an FDA-approved antibiotic, inhibits mitochondrial function and potentially blocks the proliferative expansion of stem-like cancer cells (CSCs). *Aging (Albany NY)*, 2016, vol. 8, no. 8, pp. 1593-1607.
40. Frippiat F., Bergiers C., Michel C., Dujardin J.P., Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, vol. 53, no. 6, pp. 1114-1115.
41. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 186-194.
42. Fukutomi Y., Maeda Y., Makino M. Apoptosis-inducing activity of clofazimine in macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, no. 9, pp. 4000-4005.
43. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., Cardellach F. et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 9, pp. e00542-17.
44. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O. Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 111, pp. 67-70.
45. Giraud-Gatineau A., Coya J.M., Maure A., Biton A., Thomson M., Bernard E.M., Marrec J., Gutierrez M.G., Larrouy-Maumus G., Brosch R., Gicquel B., Tailleux L. The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection. *Elife*, 2020, vol. 9, pp. e55692.
46. Gleeson L.E., Sheedy F.J., Pálsson-McDermott E.M., Triglia D., O'Leary S.M., O'Sullivan M.P., O'Neill L.A., Keane J. Cutting edge: *Mycobacterium tuberculosis* induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *J. Immunol.*, 2016, vol. 196, no. 6, pp. 2444-2449.

47. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Wells C. D. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - Vol. 366, № 23. - P. 2151-2160. doi: 10.1056/NEJMoa1112433.
48. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
49. Han W. M., Mahikul W., Pouplin T., Lawpoolsri S., White L. J., Pan-Ngum W. Assessing the impacts of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in the Southeast Asia Region using a mathematical modeling approach // *PLoS One*. - 2021. - Vol. 16, № 3. - P. e0248846.
50. Highlights of prescribing information [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf (accessed: 02.09.2021).
51. Horter S., Stringer B., Gray N., Parpieva N., Safaev K., Tigay Z., Singh J., Achar J. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan // *BMC Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 20. - P. 675.
52. Huang L., Nazarova E. V., Russell D. G. *Mycobacterium tuberculosis*: bacterial fitness within the host macrophage // *Microbiol. Spectr.* - 2019. - Vol. 7, № 2. - P. 10. 1128.
53. Ibrahim M., Andries K., Lounis N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Jarlier V., Veziris N. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2007. - Vol. 51. - P. 1011-1015.
54. Kalghatgi S., Spina C. S., Costello J. C., Liesa M., Morones-Ramirez J. R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O. S., Collins J. J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells // *Sci. Transl. Med.* - 2013. - Vol. 5, № 192. - P. 192ra85.
55. Kaufmann S. H. E., Dorhoi A., Hotchkiss R. S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections // *Nat. Rev. Drug. Discov.* - 2018. - Vol. 17, № 1. - P. 35-56.
56. Khoshnood S., Taki E., Sadeghifard N., Kaviar V. H., Haddadi M. H., Farshadzadeh Z., Kouhsari E., Goudarzi M., Heidary M. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Microbiol.* - 2021. - Vol. 12. - P. 717045.
57. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T. H. M., Haks M. C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections // *Immunol. Rev.* - 2021. - Vol. 301, № 1. - P. 62-83.
58. Kim Y.-R., Yang C.-S. Host-Directed therapeutics as a novel approach for tuberculosis treatment // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2017. - Vol. 27, № 9. - P. 1549-1558.
59. Kiran D., Podell B. K., Chambers M., Basaraba R. J. Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review // *Semin. Immunopathol.* - 2016. - Vol. 38, № 2. - P. 167-183.
60. Koul A., Dendouga N., Vergauwen K., Molenberghs B., Vranckx L., Willebrords R., Ristic Z., Lill H., Dorange I., Guillemont J., Bald D., Andries K. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase // *Nat. Chem. Biol.* - 2007. - Vol. 3, № 6. - P. 323-324.
61. Lamprecht D. A., Finin P. M., Rahman M. A., Cumming B. M., Russell S. L., Jonnala S. R., Adamson J. H., Steyn A. J. Turning the respiratory flexibility of *Mycobacterium tuberculosis* against itself // *Nat. Commun.* - 2016. - Vol. 7. - P. 12393.
62. Lifan Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 12. - P. 1293-1307.
63. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) // *Tuberculosis (Edinb.)*. - 2018. - Vol. 111. - P. 20-30.
64. Lounis N., Veziris N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Andries K., Jarlier V. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50, № 11. - P. 3543-3547.
65. Masuku S. D., Berhanu R., Van Rensburg C., Ndjeka N., Rosen S., Long L., Evans D., Nichols B. E. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2020. - Vol. 24, № 4. - P. 376-382.
66. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for
47. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E., Wells C.D. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-2160. doi: 10.1056/NEJMoa1112433.
48. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
49. Han W.M., Mahikul W., Pouplin T., Lawpoolsri S., White L.J., Pan-Ngum W. Assessing the impacts of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in the Southeast Asia Region using a mathematical modeling approach. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. e0248846.
50. Highlights of prescribing information. Epub. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf (Accessed: 02.09.2021).
51. Horter S., Stringer B., Gray N., Parpieva N., Safaev K., Tigay Z., Singh J., Achar J. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, pp. 675.
52. Huang L., Nazarova E.V., Russell D.G. *Mycobacterium tuberculosis*: bacterial fitness within the host macrophage. *Microbiol. Spectr.*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 10. 1128.
53. Ibrahim M., Andries K., Lounis N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Jarlier V., Veziris N. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, pp. 1011-1015.
54. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C., Liesa M., Morones-Ramirez J.R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O.S., Collins J.J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, no. 192, pp. 192ra85.
55. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 35-56.
56. Khoshnood S., Taki E., Sadeghifard N., Kaviar V.H., Haddadi M.H., Farshadzadeh Z., Kouhsari E., Goudarzi M., Heidary M. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12, pp. 717045.
57. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T.H.M., Haks M.C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections. *Immunol. Rev.*, 2021, vol. 301, no. 1, pp. 62-83.
58. Kim Y.R., Yang C.S. Host-Directed therapeutics as a novel approach for tuberculosis treatment. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2017, vol. 27, no. 9, pp. 1549-1558.
59. Kiran D., Podell B.K., Chambers M., Basaraba R.J. Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review. *Semin. Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 167-183.
60. Koul A., Dendouga N., Vergauwen K., Molenberghs B., Vranckx L., Willebrords R., Ristic Z., Lill H., Dorange I., Guillemont J., Bald D., Andries K. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nat. Chem. Biol.*, 2007, vol. 3, no. 6, pp. 323-324.
61. Lamprecht D.A., Finin P.M., Rahman M.A., Cumming B.M., Russell S.L., Jonnala S.R., Adamson J.H., Steyn A.J. Turning the respiratory flexibility of *Mycobacterium tuberculosis* against itself. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 12393.
62. Lifan Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 12, pp. 1293-1307.
63. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 111, pp. 20-30.
64. Lounis N., Veziris N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Andries K., Jarlier V. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 11, pp. 3543-3547.
65. Masuku S.D., Berhanu R., Van Rensburg C., Ndjeka N., Rosen S., Long L., Evans D., Nichols B.E. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 376-382.
66. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for

- drug-resistant tuberculosis // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 105. – P. 1353-1359.
67. Mpbela Agnarson A., Williams A., Kambili C., Mattson G., Metz L. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa // *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 475-483.
68. Narita M., Tsuji B. T., Yu V. L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome // *Pharmacotherapy.* – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 1189-1197.
69. Nunn A. J., Phillips P. P. J., Meredith S. K., Chiang C. Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Rusen I. D. STREAM Study Collaborators. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 13. – P. 1201-1213.
70. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M. R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69, № 11. – P. 3103-3107.
71. Paik S., Kim J. K., Chung C., Jo E. K. Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis // *Virulence.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 448-459.
72. Park H. E., Lee W., Shin M. K., Shin S. J. Understanding the reciprocal interplay between antibiotics and host immune system: how can we improve the anti-mycobacterial activity of current drugs to better control tuberculosis? // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 703060.
73. Protti A., Ronchi D., Bassi G., Fortunato F., Bordoni A., Rizzuti T., Fumagalli R. Changes in whole-body oxygen consumption and skeletal muscle mitochondria during linezolid-induced lactic acidosis // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – P. e5e79–e5e82.
74. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018.; WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
75. Santini A., Ronchi D., Garbellini M., Piga D., Protti A. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2017. – Vol. 16. – P. 833-843.
76. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2305-2306.
77. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A. B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. e3563-e3571.
78. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G., Li M., Li F., Wu M., Zhu Y., Sun H., Gu J., Wang X., Zhang Z. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60, № 9. – P. 1361-1367.
79. Trexel J., Yoon G. S., Keswani R. K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V., Banerjee R., Sud S., Sun Y., Rosania G. R., Stringer K. A. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 106, № 4. – P. 1162-1174.
80. Ubeda C., Pamer E. G. Antibiotics, microbiota, and immune defense // *Trends Immunol.* – 2012. – Vol. 33. – P. 459-466.
81. Veziris N., Ibrahim M., Lounis N., Andries K., Jarlier V. Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. e17556.
82. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. Winchell C. G., Mishra B. B., Phuah J. Y., Saqib M., Nelson S. J., Maiello P., Causgrove C. M., Ameel C. L., Stein B., Borish H. J., White A. G., Klein E. C., Zimmerman M. D., Dartois V., Lin P. L., Sasseti C. M., Flynn J. L. Evaluation of IL-1 blockade as an adjunct to linezolid therapy for tuberculosis in mice and macaques // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 891.
84. Wu X., Li F., Wang X., Li C., Meng Q., Wang C., Huang J., Chen S., Zhu Z. Antibiotic bedaquiline effectively targets growth, survival and tumor angiogenesis of lung cancer through suppressing energy metabolism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2018. – Vol. 495, № 1. – P. 267-272.
85. Xu H. B., Jiang R. H., Xiao H. P. Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1104-1110.
- for drug-resistant tuberculosis. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, vol. 105, pp. 1353-1359.
67. Mpbela Agnarson A., Williams A., Kambili C., Mattson G., Metz L. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 475-483.
68. Narita M., Tsuji B.T., Yu V.L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*, 2007, vol. 27, no. 8, pp. 1189-1197.
69. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Rusen I.D. STREAM Study Collaborators. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, no. 13, pp. 1201-1213.
70. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M.R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 11, pp. 3103-3107.
71. Paik S., Kim J.K., Chung C., Jo E.K. Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis. *Virulence*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 448-459.
72. Park H.E., Lee W., Shin M.K., Shin S.J. Understanding the reciprocal interplay between antibiotics and host immune system: how can we improve the anti-mycobacterial activity of current drugs to better control tuberculosis? *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 703060.
73. Protti A., Ronchi D., Bassi G., Fortunato F., Bordoni A., Rizzuti T., Fumagalli R. Changes in whole-body oxygen consumption and skeletal muscle mitochondria during linezolid-induced lactic acidosis. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. e5e79–e5e82.
74. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018.; WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
75. Santini A., Ronchi D., Garbellini M., Piga D., Protti A. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2017, vol. 16, pp. 833-843.
76. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 353, pp. 2305-2306.
77. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A.B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3563-e3571.
78. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G., Li M., Li F., Wu M., Zhu Y., Sun H., Gu J., Wang X., Zhang Z. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 60, no. 9, pp. 1361-1367.
79. Trexel J., Yoon G.S., Keswani R.K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V., Banerjee R., Sud S., Sun Y., Rosania G.R., Stringer K.A. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism. *J. Pharm. Sci.*, 2017, vol. 106, no. 4, pp. 1162-1174.
80. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, pp. 459-466.
81. Veziris N., Ibrahim M., Lounis N., Andries K., Jarlier V. Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 3, pp. e17556.
82. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. Winchell C.G., Mishra B.B., Phuah J.Y., Saqib M., Nelson S.J., Maiello P., Causgrove C.M., Ameel C.L., Stein B., Borish H.J., White A.G., Klein E.C., Zimmerman M.D., Dartois V., Lin P.L., Sasseti C.M., Flynn J.L. Evaluation of IL-1 blockade as an adjunct to linezolid therapy for tuberculosis in mice and macaques. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 891.
84. Wu X., Li F., Wang X., Li C., Meng Q., Wang C., Huang J., Chen S., Zhu Z. Antibiotic bedaquiline effectively targets growth, survival and tumor angiogenesis of lung cancer through suppressing energy metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018, vol. 495, no. 1, pp. 267-272.
85. Xu H.B., Jiang R.H., Xiao H.P. Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 1104-1110.

86. Yang J. H., Bhargava P., McCloskey D., Mao N., Palsson B. O., Collins J. J. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function // *Cell. Host. Microbe*. – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 757–765.e3.
87. Yoon G. S., Sud S., Keswani R. K., Baik J., Standiford T. J., Stringer K. A., Rosania G. R. Phagocytosed clofazimine biocrystals can modulate innate immune signaling by inhibiting TNF α and boosting IL-1RA secretion // *Mol. Pharm.* – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 2517–2527.
88. Yoon G. S., Keswani R. K., Sud S., Rzczycki P. M., Murashov M. D., Koehn T. A., Standiford T. J., Stringer K. A., Rosania G. R. Clofazimine biocrystal accumulation in macrophages upregulates interleukin 1 receptor antagonist production to induce a systemic anti-inflammatory state // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 6. – P. 3470–3479.
86. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., Mao N., Palsson B.O., Collins J.J. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. *Cell. Host. Microbe*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 757–765.e3.
87. Yoon G.S., Sud S., Keswani R.K., Baik J., Standiford T.J., Stringer K.A., Rosania G.R. Phagocytosed clofazimine biocrystals can modulate innate immune signaling by inhibiting TNF α and boosting IL-1RA secretion. *Mol. Pharm.*, 2015, vol. 12, no. 7, pp. 2517–2527.
88. Yoon G.S., Keswani R.K., Sud S., Rzczycki P.M., Murashov M.D., Koehn T.A., Standiford T.J., Stringer K.A., Rosania G.R. Clofazimine biocrystal accumulation in macrophages upregulates interleukin 1 receptor antagonist production to induce a systemic anti-inflammatory state. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 6, pp. 3470–3479.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, первый заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID 0000-0001-6596-9777

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: + 7 (495) 6311515, доб. 1001.
E-mail: nmrc@nmrc.ru
ORCID 0000-0002-0637-7955

Русских Анастасия Евгеньевна

научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
E-mail: ana-lobach@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina

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

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
First Deputy Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID 0000-0001-6596-9777

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: + 7 (495) 6311515, ext. 1001.
Email: nmrc@nmrc.ru
ORCID 0000-0002-0637-7955

Anastasia E. Russkikh

Researcher of Department of Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.
Email: ana-lobach@yandex.ru

Поступила 27.01.2022

Submitted as of 27.01.2022