



Спектр нежелательных реакций у крыс при введении им комплексов противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности

Г. Н. МОЖОКИНА, Ю. Р. ЗЮЗЯ, Л. Ю. ПЕТРОВА, А. Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить спектр побочных реакций на сочетания клофазимина с противотуберкулезными и антимикробными препаратами с различными и сходными токсическими потенциалами.

Материал и методы: исследования проведены на нелинейных крысах-самках в возрасте 10-11 месяцев. В 1-й группе крысы получали Cfz + Bdq + Mxf + Clr, во 2-й группе – Cfz + Bdq + Lzd + Z ежедневно в течение 14 дней. Комплексное обследование после окончания курса введений включало функциональные (ЭКГ, поведенческие реакции), лабораторные и патоморфологические исследования.

Результаты. Комбинация Cfz + Bdq + Mxf + Clr обладала выраженной кардиотоксичностью: удлинение QT до $0,053 \pm 0,002$ с и индивидуальными колебаниями интервала до 20 мс; наличие качественных изменений ЭКГ у некоторых крыс. Выявлены гепатотоксические реакции по лабораторным и морфологическим показателям и морфологические признаки слабовыраженной дистрофии почек у большинства крыс. Нейротоксические реакции проявлялись в виде снижения двигательной и исследовательской активности. Комбинация Cfz + Bdq + Lzd + Z не вызвала значительных изменений ЭКГ, слабовыраженные признаки гепатотоксичности и нефротоксичности наблюдались у единичных крыс, нарушение поведенческих реакций проявилось только в эмоциональном угнетении животных. Существенные различия в спектре и глубине побочных реакций обусловлены сочетанием клофазимина с препаратами, обладающими сходным кардиотоксическим потенциалом, – бедаквилином, моксифлоксацином, кларитромицином.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, антимикробные препараты, клофазимин, нежелательные реакции, эксперимент

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г. Спектр нежелательных реакций у крыс при введении им комплексов противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 15-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>

Variety of Adverse Reactions in Rats after Administration of Combination of Anti-tuberculosis and Antimicrobial Drugs with Different Safety Profiles

G. N. MOZHOKINA, YU. R. ZYUZYA, L. YU. PETROVA, A. G. SAMOYLOVA

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the variety of adverse reactions to combinations of clofazimine with anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different and similar toxic profiles.

Subjects and Methods: Studies were carried on non-pedigree female rats at the age of 10-11 months. In Group 1, rats received Cfz + Bdq + Mxf + Clr, in Group 2 – Cfz + Bdq + Lzd + Z daily for 14 days. A comprehensive examination upon completion of drug administration included functional (ECG, behavioral reactions), laboratory and pathomorphological assessments.

Results. The combination of Cfz + Bdq + Mxf + Clr had a pronounced cardiotoxicity: it caused QT prolongation up to 0.053 ± 0.002 s and individual fluctuations within ranges up to 20 ms; some rats demonstrated qualitative ECG changes. Hepatotoxic reactions were revealed according to laboratory and morphological parameters, and morphological signs of mild kidney dystrophy were found in most rats. Neurotoxic reactions were manifested as a decrease in motor and exploratory activities. The combination of Cfz + Bdq + Lzd + Z did not cause significant ECG changes; mild signs of hepatotoxicity and nephrotoxicity were observed in single rats, behavioral disorders manifested only as emotional depression of the animals. Significant differences in the variety and degree of adverse reactions are due to the combination of clofazimine with drugs possessing similar cardiotoxic potential – bedaquiline, moxifloxacin, and clarithromycin.

Key words: anti-tuberculosis drugs, antimicrobial drugs, clofazimine, adverse reactions, experiment

For citations: Mozhokina G. N., Zyuzya Yu. R., Petrova L. Yu., Samoylova A. G. Variety of adverse reactions in rats after administration of combination of anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different safety profiles. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 15-21 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>

Для корреспонденции:
Можоккина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) характеризуется длительными сроками и плохой переносимостью химиотерапии вследствие развития нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП), что ведет к нарушениям пациентами режима лечения, снижению у них мотивации к лечению, расширению спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), в итоге – неоптимальный результат лечения при высокой затратности [6, 11].

В России в схемах лечения больных МЛУ-туберкулезом используются сочетания препаратов из группы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бекваклин, линезолид) с традиционными ПТП [1, 2]. Расширение спектра ЛУ МБТ до уровня пре-ШЛУ, ШЛУ не позволяет полноценно использовать в схемах лечения эффективные препараты группы А, и включаются препараты из групп В (циклосерин/теризидон, клофазимин) и С (традиционные ПТП резерва, некоторые антибиотики) [1, 2, 15].

Препарат из группы В клофазимин, известный как противолепрозное средство, в качестве противотуберкулезного в России пока не зарегистрирован [5]. По данным зарубежных исследований, клофазимин в отношении ЛУ МБТ проявляет синергизм при сочетании с моксифлоксацином и аддитивный эффект при сочетании с бекваклином, пиразинамидом [16], а также с кларитромицином [9]. Кларитромицин, ранее входивший вместе с клофазимином в 5-ю группу средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, согласно Руководству Всемирной организации здравоохранения по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза в редакции 2011 г., затем был исключен из списка как препарат с неподтвержденной эффективностью [14, 17].

Частота НР, ассоциированных с клофазимином (1,6%), не превышает таковых показателей при применении бекваклина (1,7%), моксифлоксацина (2,9%) [8]. Среди наиболее серьезных НР клофазимина – кардиотоксичность. Аналогично моксифлоксацину и бекваклину, он может ингибировать специфические рецепторы (HERG-рецепторы) калиевых каналов, по которым осуществляется внутриклеточный перенос ионов калия, что ведет к удлинению интервала QT и риску развития аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes) [4, 7, 12]. Tisdale J. E. в списке препаратов с доказанным риском синдрома удлиненного интервала QT и torsades de pointes, наряду с фторхинолонами, бекваклином, клофазимином, указывает кларитромицин [13].

Применение новых препаратов в новых схемах лечения, необходимость усиления комбинаций за счет некоторых антибиотиков из разных групп, проявляющих некоторую антимикобактериальную активность, может привести к фармакокинетическому или фармакодинамическому взаимодействию, к изменению спектра и росту числа НР.

Цель исследования: оценить в эксперименте спектр НР на сочетания клофазимина с противотуберкулезными и антимикробными препаратами с различными и похожими токсическими потенциалами.

Материал и методы

Исследования проведены на 30 нелинейных половозрелых крысах-самках в возрасте 10-11 месяцев. Двадцать крыс составляли две опытные группы (ОГ-1 и ОГ-2), 10 – представляли контрольную группу (КГ). В ОГ-1 крысы получали клофазимин в сочетании с бекваклином, моксифлоксацином и кларитромицином (Cfz + Bdq + Mxf + Clr), т. е. с препаратами со сходным профилем токсичности, в ОГ-2 клофазимин сочетался с бекваклином, линезолидом и пиразинамидом (Cfz + Bdq + Lzd + Z). Все препараты вводили внутрижелудочно в 1%-ной крахмальной взвеси одномоментно ежедневно в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. В КГ крысы получали крахмальную взвесь. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Содержание животных и экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199н.

Комплексное обследование включало: анализ ежедневного наблюдения за животными (клиническая картина интоксикации, учет числа павших животных и сроки их гибели), динамика массы тела (взвешивание на весах лабораторных AND EK-600i, AND Company Limited, Япония), ЭКГ, поведенческие реакции, лабораторные исследования крови и мочи, патоморфологические исследования. Показатели ЭКГ у крыс регистрировали на электрокардиографе SHILLER AT-1 (Швейцария) при скорости протяжки ленты 50 мм/с в I, II и III стандартных отведениях и в усиленных однополюсных отведениях от конечностей в aVL aVR и aVF. Оценивали частоту сердечных сокращений, показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, PQ, QRS, QT). Поведенческие реакции оценивали в тесте «открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением. В течение 3 мин фиксировали количество пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Биохимические исследования крови и мочи проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories. При патоморфологических исследованиях оценивали внешний вид и размеры органов, массу сердца, почек, печени (взвешивание на электронных лабораторных весах E 2000D, Sartorius AG, Германия) с забором матери-

ала для приготовления гистологических препаратов, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили качественную оценку поражения тканей сердца, почек, печени.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel. Определение достоверности различий между групповыми количественными показателями проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий показателей теста «открытое поле» оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала – Уоллиса. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Животные всех групп в течение всего периода исследования удовлетворительно переносили введение комплексов препаратов, гибели животных не было, влияния на динамику массы тела не наблюдали. У крыс в опытных группах отмечали изменение цвета кожных покровов (окрашивание в розовато-оранжевый цвет).

Функциональные исследования. На ЭКГ частота сердечных сокращений, интервалы PQ и QRS существенно не изменились по сравнению с исходными показателями у крыс всех групп. Достоверное удлинение интервала QT до $0,053 \pm 0,002$ с по сравнению с исходными показателями $0,042 \pm 0,001$ с ($p = 0,006$) наблюдали только в ОГ-1. Причем у 3 из 10 крыс индивидуальные отклонения от исходного значения составили 20 мс. Также у них выявлены качественные изменения – ЭКГ-нарушения сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью:

выпадение 3-го или 4-го комплекса QRST при наличии зубца Р (у двух крыс) и приподнятый выше изолинии интервал ST во II стандартном отведении и отведении AVF (у одной крысы). Удлинение интервала QT на ЭКГ у крыс ОГ-2 до $0,047 \pm 0,004$ с не было достоверным по сравнению с исходными данными ($0,040 \pm 0,002$ с), а индивидуальные отклонения наблюдались у некоторых крыс, но не более 10 мс.

Нейротоксический эффект комбинаций препаратов изучали в тесте «открытое поле» по изменению поведенческих реакций крыс по сравнению с исходными данными. Фиксировали количество пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, количество грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Результаты исследований представлены в табл. 1.

В ОГ-1 крыс наблюдали нарушение вертикальной и горизонтальной двигательной активности, уменьшение исследовательской активности по сравнению с исходными показателями. Не выявлено эмоционального угнетения и изменения количества дефекаций и уринизаций, что может свидетельствовать об отсутствии чувства страха у животных. В ОГ-2 выявлено только резкое эмоциональное угнетение животных.

Лабораторные и морфологические исследования. При биохимических исследованиях выявили изменения некоторых показателей в сыворотке крови крыс между группами (табл. 2, 3).

По сравнению с КГ у крыс ОГ-1 и ОГ-2 повышена активность трансаминаз, особенно АСТ (почти в 2 раза). У крыс ОГ-2 отмечено снижение уровня общего билирубина по сравнению с КГ, а мочево

Таблица 1. Показатели спонтанной двигательной активности и эмоциональности крыс опытных групп до (исходные) и после окончания введения комбинаций препаратов (через 14 сут)

Table 1. Parameters of spontaneous motor activity and emotionality of rats from experimental groups before (baseline) and after administration of drug combinations (after 14 days)

Группа (период)	Показатели, М ± м					
	пересеченные квадраты	стойки	заглядывания в норки	груминг	дефекации	уринизации
ОГ-1 (исходные данные)	42,30 ± 3,21	10,90 ± 1,18	6,40 ± 1,05	1,60 ± 0,56	0,4 ± 0,4	0,90 ± 0,23
ОГ-1 (через 14 сут)	31,40 ± 5,95	6,7 ± 1,2	1,70 ± 0,78	1,5 ± 0,6	0,90 ± 0,55	0,80 ± 0,13
ОГ-2 (исходные данные)	32,8 ± 5,0	11,60 ± 2,13	2,90 ± 0,81	4,30 ± 1,17	0,50 ± 0,31	1,80 ± 0,77
ОГ-2 (через 14 сут)	28,70 ± 5,74	9,00 ± 1,95	2,90 ± 1,08	0,40 ± 0,16	0,70 ± 0,21	0,30 ± 0,16

Таблица 2. Показатели печеночного профиля сыворотки крови крыс опытных и контрольной групп

Table 2. Liver function parameters in blood serum of rats from experimental and control groups

Группа крыс	АЛТ	АСТ	Билирубин общий	Билирубин прямой	Щелочная фосфатаза
ОГ-1	33,00 ± 3,57	246,9 ± 31,3	1,60 ± 0,07	1,12 ± 0,06	55,9 ± 4,98
ОГ-2	33,80 ± 3,36	228,2 ± 20,8	1,52 ± 0,08	1,10 ± 0,04	55,8 ± 4,23
КГ	23,86 ± 1,44	104,11 ± 4,95	1,84 ± 0,11	1,30 ± 0,09	68,8 ± 6,9
p	КГ-ОГ-1 = 0,03 КГ-ОГ-2 = 0,014	КГ-ОГ-1 = 0,003 КГ-ОГ-2 = 0,0002	КГ-ОГ-2 = 0,03		

Таблица 3. Показатели почечного профиля сыворотки крови крыс опытных и контрольной групп

Table 3. Renal function parameters in blood serum of rats from experimental and control groups

Группа крыс	Мочевина	Мочевая кислота ($\times 10^{-2}$)	Креатинин крови	Клиренс креатинина
ОГ-1	6,92 \pm 0,61	10,90 \pm 0,46	44,83 \pm 0,89	0,65 \pm 0,05
ОГ-2	6,48 \pm 0,50	9,10 \pm 0,46	41,13 \pm 0,63	0,71 \pm 0,06
КГ	7,5 \pm 0,6	10,6 \pm 0,6	44,5 \pm 0,65	0,70 \pm 0,02
<i>p</i>		ОГ-1–ОГ-2 = 0,01	ОГ-1–ОГ-2 = 0,04	

казателями в ОГ-1. Показатели содержания калия и кальция в опытных и контрольной группах не отличались, а содержание натрия было выше, чем в КГ.

При патоморфологических исследованиях у всех животных опытных групп отмечались окрашивание в розовато-оранжевый цвет жира и слизистых, что обусловлено накоплением клофазимина, вздутие кишечника, истончение стенок кишечника и наличие кровоизлияний (рис. 1). Относительная масса сердца, печени и почек крыс в опытных группах не различалась.



Рис. 1. Картина вскрытия крысы из опытной группы через 14 сут

Fig. 1. The autopsy picture of a rat from the experimental group after 14 days

При гистологическом исследовании признаки поражения сердца были у единичных животных из ОГ-2 в виде слабовыраженного отека стромы и/или

слабовыраженного венозного полнокровия. У крыс из ОГ-1 минимальные стромальные изменения были выявлены у 5 животных, у 1 крысы имелся слабовыраженный очаговый отек клапана, еще у 1 крысы были минимальные проявления продуктивного интерстициального миокардита. В гистологических препаратах печени у крыс опытных групп грубых проявлений дистрофического характера и нарушения архитектоники не выявлено. Признаки гепатотоксичности проявлялись в виде слабовыраженной гидропической дистрофии гепатоцитов и слабовыраженных стромальных изменений (венозное полнокровие, отек отдельных портальных трактов, мелкоочаговая лимфоидная или мононуклеарная инфильтрация портальных трактов). У крыс ОГ-2 преобладала гидропическая дистрофия гепатоцитов (рис. 2А), а у крыс ОГ-1 – смешанная картина изменений (рис. 2Б).

У единичных животных из опытных групп в препаратах желудка, тонкой и толстой кишок выявлены идентичные минимальные проявления раздражающего действия. При гистологическом исследовании препаратов почек выявлены проявления интоксикации в виде слабовыраженной мелкоочаговой гидропической дистрофии эпителия канальцев и слабовыраженной реакции стромы (венозное полнокровие, минимальное продуктивное воспаление), которые чаще наблюдались у крыс в ОГ-1.

Закключение

На основании комплексной оценки данных функциональных, лабораторных и морфологических показателей было установлено следующее.

Комбинация Cfz + Bdq + Mxf + Clr (ОГ-1) обладала выраженной кардиотоксичностью: удлинение интервала QT до 0,053 \pm 0,002 с и индивидуальными колебаниями интервала до 20 мс; наличием качественных изменений ЭКГ в виде нарушения сердечного ритма у некоторых крыс, связанного с электрической проводимостью. Выявлены гепатотоксические реакции по лабораторным (повышение активности трансаминаз) и морфологическим признакам в виде слабовыраженных дистрофических и стромальных изменений и морфологические признаки слабовыраженной дистрофии почек у большинства крыс. Наблюдались признаки нейротоксических реакций в виде снижения двигательной и исследовательской активности.

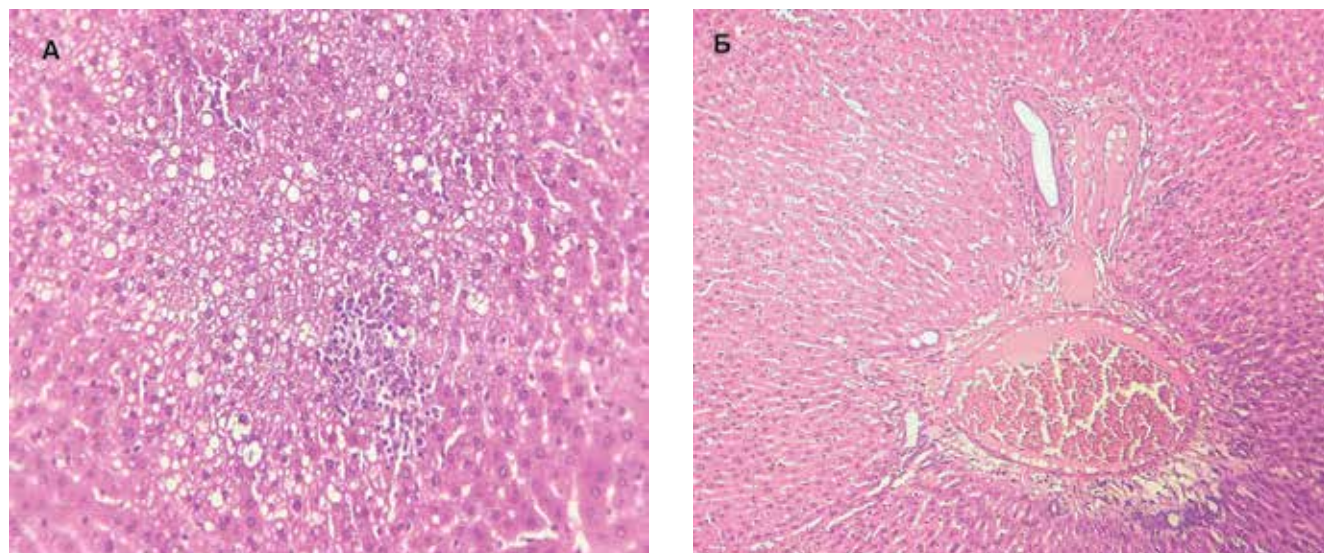


Рис. 2. А – гидротическая дистрофия гепатоцитов, лимфоидная инфильтрация печеночной дольки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – умеренно выраженное венозное полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. А – hydropic dystrophy of hepatocytes, lymphoid infiltration of the hepatic lobule. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$.
Б – moderate congestion. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Комбинация Cfz + Bdq + Lzd + Z (ОГ-2) не вызвала значительных изменений интервала QT на ЭКГ по сравнению с исходными показателями, слабовыраженные признаки гепатотоксичности и нефротоксичности наблюдались у единичных животных. Нарушение поведенческих реакций проявилось только в эмоциональном угнетении животных.

Различия в спектре и выраженности НР, особенно в плане кардиотоксичности, при использовании клофазимина в сочетании с моксифлоксацином, бедаквилином и кларитромицином, основаны на сочетании препаратов со сходным профилем. При сочетанном применении кардиотоксический потенциал препаратов может усиливаться за счет фармакокинетического взаимодействия: клофазимина и кларитромицина – ингибиторы изофермента CYP3A4, а бедаквилин является субстратом для этого фермента [3, 10]. Возможно, из-за кардиотоксического эффекта данной комбинации оказались более выраженными нейротоксические проявления, в первую очередь снижение двигательной и исследовательской активности у крыс.

Сочетание Cfz + Bdq + Mxf + Clr за счет взаимодействия на фармакодинамическом и фармакокинетическом уровнях привело к развитию целого спектра побочных реакций с превалированием кардиотоксичности в виде удлинения интервала QT и качественных изменений на ЭКГ. Данная комбинация препаратов может быть использована в качестве модели для разработки методов коррекции кардиотоксичности в эксперименте.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

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. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2020, 79 с. http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (авторский состав: Васильева И. А., Андронов С. А., Баласанянц Г. С., Батыров Ф. А., Борисов С. Е., Бурмистрова И. А., Валиев Р. Ш., Ваниев Э. В., Вахрушева Д. В., Веселова Е. И., Викторова И. Б., Воронин Е. Е., Гвозденко Т. А., Гильмутдинова Л. Т., Голубова Т. Ф., Елькин А. В., Ефименко Н. В., Зайцев А. А., Зиминова В. Н., Зубань О. Н., Иванова Д. А., Казимирова Н. Е., Каминский Г. Д., Кончугова Т. В., Кульчавеня Е. В., Лобанов А. А., Ловачева О. В., Мазус А. И., Марьяндышев А. О., Мордык А. В., Морозова Т. И., Мотус И. Я., Мохирева Л. В., Никитин М. В., Панова А. Е., Пантелеев А. М.,
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. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, 79 p. http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Compiled by: Vasilyeva I.A., Andronov S.A., Balasanyants G.S., Batoryov F.A., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V., Vakhrusheva D.V., Veselova E.I., Viktorova I.B., Voronin E.E., Gvozdenko T.A., Gilmudtinova L.T., Golubova T.F., Elkin A.V., Efimenko N.V., Zaytsev A.A., Zimina V.N., Zuban O.N., Ivanova D.A., Kazimirova N.E., Kaminskiy G.D., Konchugova T.V., Kulchavenya E.V., Lobanov A.A., Lovacheva O.V., Mazus A.I., Maryandyshv A.O., Mordyk A.V., Morozova T.I., Motus I.Ya., Mokhireva L.V., Nikitin M.V., Panova A.E., Pantelev A.M., Parolina L.E., Peregudova A.B.,

- Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Перецманас Е. О., Попов А. И., Разумов А. Н., Рачин А. П., Самойлова А. Г., Синицын М. В., Скорняков С. Н., Тер-Акопов Г. Н., Тинькова В. В., Токаев К. В., Тюлькова Т. Е., Фесюн А. Д., Черноусова Л. Н., Яблонский П. К., Яковлев М. Ю.).
3. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
4. Можожкина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедыквилина // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
5. Можожкина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. Abdelwahab M. T., Court R., Everitt D., Diacon A. H., Dawson R., Svensson E. M., Maartens G., Denti P. Effect of Clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2021. – Vol. 65, № 7. – P. e0268720.
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S. K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.
9. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 675-678.
10. Maartens G., Brill M. J. E., Pandie M., Svensson E. M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 26-29.
11. Pontali E., Raviglione M. C., Migliori G. B. and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives // Eur. Resp. Rev. – 2019. – № 28. – P. 190035.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G. B. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. 1701462.
13. Tisdale J. E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management // Can. Pharm. J. (Ott). – 2016. – Vol. 149, № 3. – P. 139-152.
14. van der Paardt A. F., Wilffert B., Akkerman O. W., de Lange W. C., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T. S., Kosterink J. G., Alffenaar J. W. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № 2. – P. 444-455.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
16. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C. A., Taylor D., Andries K., Wallis R. S., Mdluli K. E., Nuermberger E. L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 311-420.
17. 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.
- Peretsmanas E.O., Popov A.I., Razumov A.N., Rachin A.P., Samoylova A.G., Sinitsyn M.V., Skorniyakov S.N., Ter-Akopov G.N., Tinkova V.V., Tokaev K.V., Tyulkova T.E., Fesyun A.D., Chernousova L.N., Yablonskiy P.K., Yakovlev M.Yu.).
3. Kudlay D. A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
4. 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.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
5. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. Abdelwahab M.T., Court R., Everitt D., Diacon A.H., Dawson R., Svensson E.M., Maartens G., Denti P. Effect of Clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2021, vol. 65, no. 7, pp. e0268720.
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394.
9. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2010, vol. 33, no. 9, pp. 675-678.
10. Maartens G., Brill M.J.E., Pandie M., Svensson E.M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 26-29.
11. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Resp. Rev.*, 2019, no. 28, pp. 190035.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G.B. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 5, pp. 1701462.
13. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can. Pharm. J. (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139-152.
14. van der Paardt A.F., Wilffert B., Akkerman O.W., de Lange W.C., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T.S., Kosterink J.G., Alffenaar J.W. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 2, pp. 444-455.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9. © World Health Organization 2019.
16. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C.A., Taylor D., Andries K., Wallis R.S., Mdluli K.E., Nuermberger E.L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 311-420.
17. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можожкина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики

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

туберкулезной инфекции.
E-mail: mojokina@mail.ru

Зюзя Юлия Рашидовна
кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом.
E-mail: zuzaju@mail.ru

Петрова Лариса Юрьевна
кандидат медицинских наук,
врач КЛД.
E-mail: petrova.kdl@yandex.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна
доктор медицинских наук,
первый заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

of Tuberculosis Infection.
Email: mojokina@mail.ru

Yuliya R. Zyuzya
Candidate of Medical Sciences, Morbid Anatomist.
Email: zuzaju@mail.ru

Larisa Yu. Petrova
Candidate of Medical Sciences,
Physician of Clinical and Laboratory Diagnostics.
Email: petrova.kdl@yandex.ru

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences,
First Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Поступила 16.12.2021

Submitted as of 16.12.2021