



Особенности токсических реакций у крыс на комбинации деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (экспериментальное исследование)

Г. Н. МОЖОКИНА, Л. Ю. ПЕТРОВА, А. Г. САМОЙЛОВА, А. В. АБРАМЧЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить токсичность комбинаций деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с разными профилями безопасности в условиях эксперимента.

Результаты. Животные обеих опытных групп в течение 14 дней исследования удовлетворительно переносили введение комплексов препаратов, гибели животных не было, отрицательного влияния на динамику массы тела не наблюдали (физиологический прирост массы тела). У крыс ОГ-1 отмечали изменение цвета кожных покровов (оранжевый оттенок).

Окрашивание тканей является нежелательной реакцией, но, по данным литературы [4], носит обратимый характер. Удлинение интервала QT на ЭКГ у крыс, получавших комбинацию препаратов с кардиотоксическим потенциалом Dlm Bdq Cfz Pto, было незначительным, а при комбинации Dlm Lzd Cs Pto не отличалось от исходного уровня. Нейротоксичность комбинации Dlm Lzd Cs Pto проявлялась в виде снижения двигательной и исследовательской активности. Снижение исследовательской активности у крыс, получавших Dlm Bdq Cfz Pto, наблюдалось на фоне сохранения их двигательной активности. Не выявлено существенных изменений по лабораторным и морфометрическим показателям в обеих опытных группах по сравнению с контрольной.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, деламанид, нежелательные явления, эксперимент

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г., Абрамченко А. В. Особенности токсических реакций у крыс на комбинации деламанида с препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (экспериментальное исследование) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 38–44. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-38-44>

Specific Parameters of Toxic Reactions in Rats to the Combination of Delamanid and Drugs for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis (A Pilot Study)

G. N. MOZHOKINA, L. Yu. PETROVA, A. G. SAMOYLOVA, A. V. ABRAMCHENKO

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the toxicity of combinations of delamanid and drugs for treatment of drug resistant tuberculosis with different safety profiles in an experiment.

Results. During 14 days of the study, the animals of both experimental groups satisfactorily tolerated the administration of drug combinations, no animals died, and no negative impact on body weight changes was observed (physiological weight gain). In rats from Group OG-1, the change in the skin color (orange tint) was noted.

This change in the tissue color is an adverse reaction, but according to the literature [4], it is reversible. The prolongation of QT interval on ECG in rats treated with the combination of drugs with cardiotoxic potential (Dlm, Bdq, Cfz, Pto) was insignificant, and with the combination of Dlm, Lzd, Cs, Pto did not differ from the baseline level. The neurotoxicity of the combination of Dlm, Lzd, Cs, Pto combination manifested through a decrease in motor and exploratory activity. A decrease in exploratory activity in rats treated with Dlm, Bdq, Cfz, Pto was observed against the background of the preservation of their motor activity. There were no significant changes in laboratory and morphometric parameters in both experimental groups compared to the control group.

Key words: anti-tuberculosis drugs, delamanid, adverse events, experiment

For citations: Mozhokina G. N., Petrova L. Yu., Samoylova A. G., Abramchenko A. V. Specific Parameters of Toxic Reactions in Rats to the Combination of Delamanid and Drugs for Treatment of Drug Resistant Tuberculosis (A Pilot Study). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 38–44 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-38-44>

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

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

Введение

Перспективы эффективного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью зависят от появления новых ПТП, их доступности и безопасности. Расширение спек-

тра лекарственной устойчивости микобактерий к одному из фторхинолонов или аминогликозиду/полипептиду (пре-ШЛУ) или одновременно к фторхинолонам и аминогликозиду/полипептиду (ШЛУ) [2] не позволяет проводить эффективное лечение, полноценно используя препараты груп-

пы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид). Для лечения больных пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом наибольший интерес представляют новые препараты из групп В и С, значимость которых возросла с связи с ужесточением определенных лекарственных устойчивости пре-ШЛУ и ШЛУ, принятых ВОЗ в 2021 г. [16]

В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрирован в качестве противотуберкулезного препарата для лечения у взрослых туберкулеза легких с МЛУ МБТ новый препарат из группы С – деламанид (Дельтиба; АО «Р-Фарм» и Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) Деламанид (Dlm) относится к нитроимидазолам и является пролекарством, которое активируется ферментом микобактерий (кофермент F420 – деазафлавин – зависимая нитроредуктаза), образуя в конечном итоге активные формы азота, проявляющие бактерицидное действие, а его метаболиты нарушают синтез миколовой кислоты [1]. Проникая внутрь макрофагов, деламанид оказывает бактерицидное действие не только в отношении активных, но и внутриклеточно локализованных «дремлющих» МБТ. Активированный деламанид проявляет раннюю бактерицидную активность, которая способствует ускоренной негитивации мокроты. ВОЗ рекомендовала деламанид для включения в полностью пероральные длительные и краткосрочные режимы лечения МЛУ ТБ [6].

По профилю безопасности деламанид относится к кардиотоксичным препаратам: его метаболит DM-6705 влияет на экспрессию HERG-рецепторов калиевых каналов [11]. Частота синдрома удлинения интервала QT варьировала в зависимости от дозы препарата и лекарственного взаимодействия с другими кардиотоксичными средствами [8, 14], что, согласно рекомендациям ВОЗ, требует мониторинга ЭКГ и электролитного баланса [15]. Среди других нежелательных явлений (НЯ) при применении деламанида описаны тошнота, рвота, головная боль, головокружение [5]. Однако в условиях сочетанного применения с препаратами со сходными профилями безопасности может возникать фармакокинетическое и/или фармакодинамическое взаимодействие, увеличивающее риск НЯ.

Материалы и методы

Исследования проведены на 18 нелинейных крысах-самках в возрасте 10–11 месяцев. В двух опытных группах (ОГ-1 и ОГ-2) было по 6 крыс, и 6 крыс в контрольной (КГ). В ОГ-1 крысы получали деламанид в сочетании с бедаквилином, клофазимином и протионамидом (Dlm + Bdq + Cfz + Pto), т. е. с препаратами со сходным профилем кардиотоксичности, в ОГ-2 деламанид сочетался с линезолидом, циклосерином и протионамидом (Dlm + Lzd + Cs + Pto), с препаратами со сходным профилем нейротоксичности. Все препараты вводили внутрижелудочно в 1%-ной крахмальной взвеси одномоментно ежедневно в течение

14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. Деламанид вводили однократно в дозе, соответствующей разовой 100 мг 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 1 апреля 2016 г. № 199н. Комплексное обследование включало: анализ ежедневного наблюдения за крысами, динамику массы тела (взвешивание на весах лабораторных AND EK-600i, AND Company Limited, Япония), ЭКГ, поведенческие реакции до начала введения (исходные) и после окончания введения препаратов, 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 и стоек, что характеризует горизонтальную и вертикальную двигательную активность, заглядывания в норки (исследовательская активность), количество грумингов (умываний, почесываний), физиологические отправления (количество дефекаций и 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). 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 $p < 0,05$.

Кардиотоксичность комбинаций препаратов с включением деламанида

На ЭКГ частота сердечных сокращений (ЧСС), интервалы PQ и QRS существенно не изменились по сравнению с фоновыми показателями у крыс обеих

Таблица 1. Средние параметры ЭКГ (частота сердечных сокращений и интервальные значения) у крыс в группах – исходные и через 14 дней введения комбинации препаратов

Table 1. Mean ECG parameters (heart rate and interval values) in rats in groups – baseline and after 14 days of administration of the drug combination

Группы / срок / ЭКГ		Параметры ЭКГ (M±m)				
		ЧСС (удар/мин)	RR (с)	PQ (с)	QT (с)	QRS (с)
ОГ-1	Исходная	266,7±42,5	0,26±0,004	0,070±0,004	0,042±0,002	0,020±0,001
	Через 14 дней	304,3±15,6	0,28±0,009	0,07±0,004	0,047±0,003	0,021±0,002
ОГ-2	Исходная	273±41,9	0,25±0,038	0,068±0,004	0,042±0,002	0,027±0,003
	Через 14 дней	290,2±21,9	0,20±0,007	0,07±0,004	0,042±0,004	0,022±0,002

групп (табл. 1). Незначительное удлинение интервала QT (0,047±0,002 с) по сравнению с фоновыми показателями (0,042±0,002 с; $p=0,25$) наблюдали только у крыс ОГ-1, получавших комбинацию Dlm + Bdq + Cfz + Pto. Причем только у 1 особи отклонение от исходного значения составило 20 мс (от 0,04 до 0,06 с). Качественных изменений ЭКГ у крыс этой группы не было. У крыс ОГ-2 интервал QT не отличался от исходных данных. У крыс КГ интервал QT на ЭКГ в конце эксперимента (0,040±0,002 с) не отличался от исходных значений (0,040±0,001 с).

При биохимических исследованиях сыворотки крови выявили значительное увеличение содержания натрия у крыс в ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с КГ, причем в большей степени в ОГ-2. Изменения дру-

гих показателей, в том числе и содержание калия, были статистически незначимы (табл. 2).

При патоморфологическом исследовании относительная масса сердца (г на 100 г массы тела) у крыс обеих опытных групп была практически одинаковой: 0,31±0,03 и 0,33±0,02.

Гепатотоксичность
и гастроинтестинальная токсичность

На вскрытии у крыс обеих опытных групп отмечали вздутие кишечника, наличие кровоизлияний в стенку кишечника и истончение стенок. При патоморфологическом исследовании окрашивание в грязно-оранжевый цвет жира и тканей было также характерно для крыс этой группы, обусловленное накоплением клофазимина.

Видимые изменения печени крыс отсутствовали в обеих группах. Относительная масса печени крыс ОГ-1 составила 2,76±0,30; в ОГ-2 – 2,85±0,26 ($p=0,83$).

При биохимическом исследовании сыворотки крови по печеночному профилю выявлено только повышение содержания общего билирубина у крыс ОГ-2 по сравнению с крысами КГ и ОГ-1 (табл. 3).

Нефротоксичность

Учет суточного диуреза у крыс до введения препаратов (исходное состояние) и через 14 дней введения препаратов не выявил нарушения водного баланса (табл. 4).

Таблица 2. Средние (M±m) показатели электролитов и уровня АСТ сыворотки крови у крыс в группах

Table 2. Mean (M±m) levels of serum electrolytes and AST in rats from the study groups

Группа крыс	Натрий (ммоль/л)	Калий (ммоль/л)	Кальций (ммоль/л)	АСТ (Ед/л)
ОГ-1	144,5±0,25	4,53±0,11	2,31±0,06	111,2±9,8
ОГ-2	145,5±0,25	4,25±0,14	2,26±0,37	117,3±9,2
КГ	143,8±0,1	4,37±0,16	2,1±0,02	104,2±5,0
p	1-2 = 0,002 К-1 = 0,003 К-2 = 0,0002	1-2 = 0,15 К-1 = 0,43 К-2 = 0,56	1-2 = 0,54 К-1 = 0,01 К-2 = 0,12	1-2 = 0,45 К-1 = 0,64 К-2 = 0,24

Примечание: 1-2 – разница между ОГ-1 и ОГ-2;
К-1 – разница между КГ и ОГ-1; К-2 – разница между КГ и ОГ-2 (здесь и в следующих таблицах).



Рис. 1. Вид внутренних органов крысы через 14 суток применения комбинации препаратов А – с включением клофазимина (ОГ-1)
Fig. 1. View of the internal organs of the rat after 14 days of administration of Combination A – with addition of clofazimine (OG-1)

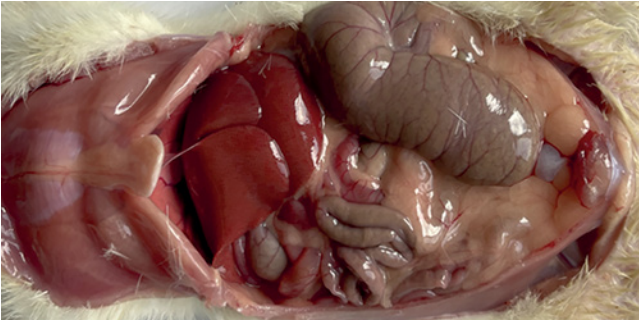


Рис. 2. Вид внутренних органов крысы через 14 суток применения комбинации препаратов А – с включением клофазимина (ОГ-1)
Fig. 2. View of the internal organs of a rat not treated with clofazimine (OG-2)

Таблица 3. Средние показатели ($M\pm m$) печеночного профиля сыворотки крови крыс в группах

Table 3. Mean values ($M\pm m$) of the hepatic profile in blood serum of rats from the study groups

Группа крыс	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	Билирубин общий (ммоль/л)	Билирубин прямой (ммоль/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)
ОГ-1	23,3±2,27	111,2±9,8	1,80±0,06	1,68±0,09	59,2±5,76
ОГ-2	26,2±2,19	117,3±9,2	2,07±0,09	1,82±0,08	60,5±4,43
КГ	23,9±1,44	104,2±5,0	1,84±0,05	1,60±0,09	68,2±6,90
p	K-2 = 0,38 1-2 = 0,40	K-1 = 0,64 K-2 = 0,24 1-2 = 0,45	K-2 = 0,05 1-2 = 0,034	K-2 = 0,1 1-2 = 0,055	K-1 = 0,34 K-2 = 0,37

Таблица 4. Средние ($M\pm m$) показатели спонтанного диуреза и суточный водный баланс у крыс в группах

Table 4. Mean ($M\pm m$) parameters of spontaneous diuresis and daily water balance in rats from the study groups

Группа	Выпито, (мл)	Выделено, (мл)	Водный баланс, (%)
Исходно			
ОГ-1	15,6±5,1	11,6±4,4	74,4
ОГ-2	18,0±3,2	13,0±3,7	71,5
КГ	17,2±2,7	12,7±4,0	73,8
Через 14 суток введения препаратов			
ОГ-1	18,5±2,6	14,6±2,1	78,9
ОГ-2	16,2±2,7	11,1±4,0	68,5
КГ	16,7± 4,3	12,4± 5,3	74,2

Результаты биохимического исследования сыворотки крови по почечному профилю представлены в табл. 5.

У крыс ОГ-1 было снижено содержание мочевины по сравнению с КГ и крысами ОГ-2. Другие показатели были в пределах значений контрольных животных.

При патоморфологическом исследовании не выявлено патологических изменений почек по размеру, расположению, окраске и массе у крыс всех опытных групп.

Нейротоксичность на примере
оценок поведенческих
реакций крыс

Поведение крыс опытных групп учитывали в тесте «открытое поле» до введения препаратов (исходный фон) и через 14 дней после окончания

Таблица 5. Почечный профиль сыворотки крови крыс опытных и контрольной групп

Table 5. Renal function parameters in blood serum of rats from experimental and control groups

Группа крыс	Мочевина (ммоль/л)	Мочевая кислота ($\times 10^{-2}$) (ммоль/л)	Креатинин крови (ммоль/л)	Клиренс креатинина (мл/мин/кг)
ОГ-1	7,8±0,74	11,0±0,8	54,8±1,42	2,03±0,15
ОГ-2	10,8±0,45	9,8±0,6	58,1±1,32	1,91±0,24
КГ	8,8±0,72	10,6±0,6	53,9±0,77	2,12±0,23
p	K-2 = 0,043 1-2 = 0,007	K-2 = 0,37 1-2 = 0,26		K-2 = 0,54 1-2 = 0,68

введения препаратов. Фиксировали двигательную активность по количеству пересеченных квадратов и вертикальных стоек, исследовательскую активность по количеству заглядываний в норки, количество грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Результаты исследований представлены в табл. 6.

У крыс ОГ-1 существенно уменьшилось количество заглядываний в норки, что свидетельствует о снижении исследовательской деятельности животных после введения им комбинации препаратов Dlm + Bdq + Cfz + Pto. У крыс ОГ-2, получавших Dlm + Lzd + Cs + Pto, значительно уменьшилось количество пересеченных квадратов и стоек, что свидетельствует о снижении горизонтальной и вертикальной двигательной активности, и количество заглядываний в норки как показателя снижения исследовательской деятельности. У крыс обеих групп не было существенных изменений показателей физиологической деятельности, что характеризует отсутствие страха у животных.

Таблица 6. Показатели спонтанной двигательной активности и эмоциональности крыс опытных групп (исходные и через 14 суток введения препаратов)

Table 6. Parameters of spontaneous motor activity and emotionality of rats from the experimental groups (baseline and after 14 days of drugs administration)

Группа/ период		Показатели ($M\pm m$)					
		Квадраты	Стойки	Норки	Груминг	Дефекации	Уринизации
ОГ-1	Исходные	46,7±6,7	13,2±2,9	4,5±1,1	5,8±1,6	1,50±1,0	3,8±1,4
	Через 14 суток	40,5±4,7	8,7±1,5	0,5±0,5	1,8±0,9	0,50±0,2	1,8±0,7
	p		0,2	0,009	0,057	0,35	0,23
ОГ-2	Исходные	55,8±7,8	17,5±2,1	2,7±0,7	5,5±1,20	1,8±0,8	2,8±1,2
	Через 14 суток	32,2 ±6,8	9,3±2,7	0,8±0,3	3,7±1,5	1,7±0, 7	2,0±0,9
	p	0,049	0,04	0,034	0,37		0,6

Обсуждение

На основании полученных результатов функциональных, лабораторных и морфологических исследований у крыс, получавших в течение 14 дней комбинации препаратов с включением нового препарата деламанида, которые могут быть применены для химиотерапии туберкулеза с ШЛУ, показана хорошая переносимость и отсутствие выраженных токсических реакций со стороны внутренних органов. Особенно важно отсутствие кардиотоксического эффекта в виде удлинения интервала QT на ЭКГ, несмотря на сочетание деламанида с бедаквилином, клофазимином и протионамидом, препаратов с различным кардиотоксическим потенциалом. Данные литературы достаточно противоречивы по поводу кардиотоксичности деламанида в сочетании с бедаквилином и/или клофазимином: от усиления частоты развития синдрома удлинения QT [14, 5] до отсутствия аддитивных или синергических эффектов этих препаратов на пролонгацию интервала QT [7, 10, 13]. Мы сравнили ранее изученную кардиотоксичность комбинации бедаквилин + клофазимин в сочетании с моксифлоксацином и кларитромицином и установили, что кардиотоксический эффект характеризовался не только значительным удлинением интервала QT, но и наличием качественных изменений на ЭКГ (экстрасистолы, изменение конфигурации зубцов) [3].

В нашем эксперименте деламанид использовали однократно в дозе, соответствующей разовой дозе для человека в количестве 100 мг. Однако риск кардиотоксичности деламанида нельзя исключить с учетом установленного дозозависимого эффекта на частоту пролонгации QT. Удлинение

интервала QT > 500 мс отмечали у 3,8% пациентов при дозе деламанида 50 мг × 2/день [9], у 9,9% при 100 мг × 2/день, у 13,1% при 200 мг × 2/день по сравнению с плацебо (3,8%) [8].

Как показал анализ результатов исследования поведенческих реакций, нейротоксичность в виде нарушения двигательной и исследовательской активности проявилась у крыс, получавших комбинацию Dlm + Lzd + Cs + Pto. При сочетании Dlm + Bdq + Cfz + Pto наблюдали снижение исследовательской активности, при этом крысы были подвижными и активными. Согласно данным Lewis and Sloan, в исследованиях на животных не было обнаружено токсического воздействия деламанида на центральную нервную систему при концентрациях в 18,5 раза превышающих максимальные концентрации в сыворотке крови, ожидаемые у людей при дозе 100 мг деламанида [11]. Соответственно, деламанид не может быть «виновником» нейротоксичности, наблюдаемой в нашем эксперименте. В целом можно согласиться с выводом Liu Y с соавт. [12], что «деламанид, по-видимому, является хорошо переносимым и безопасным противотуберкулезным препаратом по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения МЛУ-ТБ».

Заключение

Деламанид, примененный в дозе, соответствующей 100 мг человеку, однократно в сутки в сочетании с бедаквилином, клофазимином и протионамидом, не усиливал кардиотоксического потенциала комбинации. Однако с учетом дозозависимого эффекта считаем мониторинг ЭКГ приоритетным при назначении деламанида, особенно в большой дозе.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, №2. – С. 58–66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2020, 79 с. <http://cr.minzdrav/-gov.ru/recomend/16>
3. 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 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 15–21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>
4. Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64–70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>
5. Наумов А. Г., Павлу́нин А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74–82.

REFERENCES

1. Zimina V. N., Viktorova I. B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 58–66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, 79 p. <http://cr.minzdrav/-gov.ru/recomend/16>
3. 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, pp. 15–21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>
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. Naumov A. G., Pavlunin A. V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 74–82. (In Russ.)

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. Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57–66.
7. Ferlazzo G., Mohr E., Chinmay L. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.*, 2018, vol. 18, pp. 536–544;
8. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S.-K., Shim T. S. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2012, vol. 366, pp. 2151–2160.
9. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J.*, 2017, vol. 50, 1700311.
10. Lee S. F. K., Laughon B. E., McHugh T. D., Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.*, 2019, vol. 25, № 3, pp. 271–280.
11. Lewis M. J., Sloan D. J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Therap. Clin. Risk Management*, 2015, vol. 11, pp. 779–791.
12. 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, Jul; 111:20–30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008
13. Migliori G. B., Pontali E., Sotgiu G. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int J Mol Sci.*, 2017, vol. 18, pp. 341.
14. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 1526–1527.
15. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/1/item/9789240007048>
16. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/1/Item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
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.)
7. Ferlazzo G., Mohr E., Chinmay L. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, pp. 536–544.
8. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S. K., Shim T. S. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, pp. 2151–2160.
9. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, 1700311.
10. Lee S. F. K., Laughon B. E., McHugh T. D., Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 271–280.
11. Lewis M. J., Sloan D. J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Therap. Clin. Risk Management*, 2015, vol. 11, pp. 779–791.
12. 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, Jul, 111, 20–30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008
13. Migliori G. B., Pontali E., Sotgiu G. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, pp. 341.
14. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 1526–1527.
15. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/publications/1/item/9789240007048>
16. Working Group on New TB Drugs. WHO Updates Definition of XDR-TB <https://www.who.int/publications/1/Item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
Тел.: +7 (926) 653-45-16
E-mail: mojokina@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
Тел.: +7 (903) 207-61-78
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Phone: +7 (926) 653-45-16
Email: mojokina@mail.ru

Larisa Yu. Petrova

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

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director for Research
Phone: +7 (903) 207-61-78
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Абрамченко Анна Валентиновна

*Младший научный сотрудник отдела дифференциальной
диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных
инфекций*

Тел.: +7 (917) 544-90-18

E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Anna V. Abramchenko

*Junior Researcher of Research Department
of Differential Diagnosis and Treatment
of Tuberculosis and Concurrent Infections*

Phone: +7 (917) 544-90-18

Email: av.abramchenko@mail.ru

Поступила 13.01.2023

Submitted as of 13.01.2023