



## Способы доставки линезолида к очагу туберкулезного воспаления: систематический обзор

М.И. РОМАНОВА<sup>1</sup>, А.И. ГАЙДА<sup>1</sup>, Т.Е. ТЮЛЬКОВА<sup>1</sup>, В.И. СЕРГЕЕВА<sup>1</sup>, И.М. ЛЕ-ДЕЙГЕН<sup>2</sup>,  
И.М. КОЛМОГОРОВ<sup>2</sup>, В.В. АВДЕЕВ<sup>1</sup>, Г.Н. МОЖОКИНА<sup>1</sup>, А.Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализированы 50 научных источников за период с 2018 по 2025 гг. о способах доставки лекарственных препаратов, а также преимуществах наночастиц линезолида. Противотуберкулезные препараты, принимаемые перорально, не всегда создают достаточную бактерицидную концентрацию в очаге поражения, независимо от их уровня в сыворотке крови. Вследствие этого даже при соблюдении режима лечения примерно у 1% пациентов может развиваться туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) из-за фармакокинетической вариабельности. Это определяет необходимость создания систем доставки, обеспечивающих таргетную подачу препарата непосредственно в пораженную легочную ткань. Для линезолида разработаны наноформы (сухие порошки, аэрозоли). Они стабильны до 6 месяцев и повышают биодоступность до 55,2%, что позволяет снизить дозу. Это открывает реальные перспективы для снижения терапевтических доз препарата.

**Ключевые слова:** система доставки лекарств, линезолид, наночастицы, липосомы.

**Для цитирования:** Романова М.И., Гайда А.И., Тюлькова Т.Е., Сергеева В.И., Ле-Дейген И.М., Колмогоров И.М., Авдеев В.В., Можоккина Г.Н., Самойлова А.Г. Способы доставки линезолида к очагу туберкулезного воспаления: систематический обзор // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 2. – С. 98–109. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-2-98-109>

## Linezolid Delivery Methods to the Site of Tuberculosis Inflammation: a Systematic Review

M.I. ROMANOVA<sup>1</sup>, A.I. GAYDA<sup>1</sup>, T.E. TYULKOVA<sup>1</sup>, V.I. SERGEEVA<sup>1</sup>, I.M. LE-DEYGEN<sup>2</sup>, I.M. KOLMOGOROV<sup>2</sup>,  
V.V. AVDEEV<sup>1</sup>, G.N. MOZHOKINA<sup>1</sup>, A.G. SAMOYLOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

50 scientific publications between 2018 and 2025 were analyzed, focusing on drug delivery systems and benefits of linezolid-loaded nanoparticles. Orally administered anti-tuberculosis drugs do not always achieve sufficient bactericidal concentrations at the site of infection, regardless of their serum levels. Consequently, even with treatment adherence, approximately 1% of patients may develop multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) due to pharmacokinetic variability. This highlights the need for advanced delivery systems that ensure targeted drug release directly into the affected lung tissue. Nanoformulations of linezolid (e.g., dry powders, aerosols) have been developed. These formulations remain stable for up to 6 months and increase bioavailability to 55.2%, enabling dose reduction. This opens up real prospects for lowering the therapeutic dose of the drug.

**Key words:** drug delivery system, linezolid, nanoparticles, liposomes.

**For citation:** Romanova M.I., Gayda A.I., Tyulkova T.E., Sergeeva V.I., Le-Deygen I.M., Kolmogorov I.M., Avdeev V.V., Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Linezolid delivery methods to the site of tuberculosis inflammation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 2, pp. 98–109. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-2-98-109>

Для корреспонденции:  
Романова Мария Игоревна  
E-mail: romanovaMI@nmrc.ru

Correspondence:  
Maria I. Romanova  
Email: romanovaMI@nmrc.ru

## Введение

Распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) является особенностью современной эпидемической ситуации по туберкулезу в мире. В 2023 г. в мире было зарегистрировано 400 000 случаев туберкулеза с МЛУ или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ) из 10 800 000 впервые выявленных больных. Большинство глобального бремени МЛУ/РУ-ТБ приходится на Индию (27%), Китай (14%), Российскую Федерацию (8%). Усугубляет ситуацию распространение МБТ не только с МЛУ, но и дополнительной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (пре-ШЛУ) [15]. Несмотря на успехи, достигнутые российской противотуберкулезной службой по снижению заболеваемости туберкулезом, рост частоты лекарственной устойчивости МБТ как среди ранее лечившихся (56,1%), так и среди впервые выявленных (32,8%) пациентов остается серьезным вызовом для российского здравоохранения [42]. Расширение спектра лекарственной устойчивости МБТ приводит к снижению эффективности лечения туберкулеза, сохранению резервуара туберкулезной инфекции в популяции [42, 5]. Одним из эффективных подходов к решению проблемы антимикробной резистентности является контролируемое применение в клинической практике препаратов с доказанным бактерицидным действием в отношении МБТ. Линезолид (Lzd), рекомендованный ВОЗ для лечения МЛУ-ТБ, относится к препаратам группы А и включен в приоритетные схемы его терапии [48]. Применение Lzd в схемах химиотерапии для перорального приема в течение 6 месяцев позволило повысить эффективность лечения у сложной категории больных МЛУ/РУ-ТБ до 90% [39]. При этом применение Lzd ограничено из-за выраженных нежелательных реакций (НР), особенно при длительном применении. Наиболее опасными являются тромбоцитопения и анемия [12], периферическая и зрительная нейропатия [49], а также лактоацидоз [13]. Частота таких НР может достигать 40-80% при приеме Lzd в дозе 1200 мг/сут, особенно после 4-8 недель приема [18]. Предотвратить НР возможно за счет снижения дозы или изменения способа его доставки, то есть разработки новой лекарственной формы.

Целью обзора явился анализ современных данных о способах доставки линезолида к очагу воспаления, включая создание наноформы, и оценка их преимуществ. Для поиска публикаций были использованы электронные базы медицинской информации: PubMed, Google Scholar. Для выявления дополнительных релевантных исследований проведен ручной поиск по спискам литературы в найденных статьях. Поиск осуществлялся за период с 2018 по 2025 гг. по ключевым словам: си-

стема доставки лекарств, линезолид, наночастицы, липосомы.

## Способы таргетной доставки препарата в очаг воспаления

Среди методов доставки лекарственных средств при лечении заболеваний дыхательной системы ингаляционный путь выделяется способностью обеспечивать высокую концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения, что способствует более быстрому терапевтическому эффекту, низкой ферментативной активности и лучшему контролю лечения. Для его применения разрабатываются новые системы доставки лекарств, в том числе твердые липидные наночастицы, наноструктурированные липидные носители, липосомы, наноэмульсии, наносуспензии, наночастицы, полимерные мицеллы и дендримеры, которые могут воздействовать на альвеолярные макрофаги, связанные с воспалением и внутриклеточной инфекцией [16]. Нанотехнологии позволяют снизить системную токсичность, уменьшить концентрацию свободного препарата в крови, и тем самым снизить митохондриальную токсичность, ответственную за гематологические нарушения, нейропатии и лактатацидоз, характерные для линезолида [13, 49].

Полимерные наночастицы представляют перспективную платформу для доставки противотуберкулезных препаратов, позволяя повысить их терапевтическую эффективность и снизить токсичность благодаря инкапсуляции и конъюгации лекарственных молекул [32]. Ключевые преимущества полимерных наночастиц включают: наноразмер (100-200 нм), высокую нагрузочную емкость, биоразлагаемость и возможность точного нацеливания. Полимерные наночастицы изготавливаются на основе как природных, так и синтетических материалов. Применение полимеров различной природы (белки – альбумин, коллаген, гемоглобин; полисахариды – хитозан, альгинат) ограничено из-за недостаточной степени их очистки и высокой стоимости [9]. В то же время синтетические полимеры (полиамиды, полиаминокислоты, поли(алкил-L-цианоакрилаты), поли(эферы) и поли(ортоэферы)) получили более широкое распространение благодаря сочетанию таких свойств, как биоразлагаемость, биосовместимость, высокая стабильность, а также возможности тонкой настройки химического синтеза для получения полимеров с заданными свойствами [45].

**Твердые липидные наночастицы** демонстрируют значительные фармакологические преимущества: повышенную растворимость и биодоступность лекарственных средств, снижение побочных эффектов, универсальность в инкапсуляции соединений с различной липофильностью, улучшенную стабильность и специфичность, а также перспективы для масштабируемого производства.

При сохранении характеристик, аналогичных полимерным наночастицам, твердые липидные наночастицы обладают дополнительным преимуществом – более благоприятным профилем безопасности и уникальной способностью точно концентрировать лекарство в очаге инфекции [44]. Они представляют собой коллоидные системы, состоящие из твердолипидной матрицы, стабилизированной поверхностно-активными веществами. Их структурная организация может включать дополнительные функциональные компоненты: водную фазу, поверхностные модификаторы (например, полиэтиленгликоль), ко-эмульгаторы, маскирующие агенты для улучшения биораспределения, а также криопротекторные вещества, обеспечивающие стабильность при лиофилизации [23]. Такая многокомпонентная архитектура позволяет тонко регулировать физико-химические и фармакокинетические свойства наноносителей.

**Наноструктурированные липидные носители**, обладая уникальным сочетанием свойств – высокой инкапсуляционной способностью, пролонгированной стабильностью препаратов и возможностью целевой доставки, тем самым являются перспективной платформой для фармацевтических применений [29]. Данный класс носителей является логическим продолжением разработанных ранее систем на основе твердых липидных наночастиц. Ключевое отличие заключается в физико-химическом состоянии ядра: для наноструктурированных носителей характерно присутствие в составе помимо твердых липидов, липидов в жидком состоянии при комнатной или физиологической температуре. Такая гибридная структура формирует менее упорядоченную липидную матрицу, что способствует увеличенной лекарственной нагрузке и улучшенной стабильности [3].

**Липосомы** – это биосовместимые сферические везикулы, способные инкапсулировать активное вещество, обеспечивая контролируемое высвобождение и целенаправленную доставку лекарственного препарата в очаг инфекции [30]. Фосфолипиды и стеринны являются распространенными компонентами липосомальных соединений, которые обеспечивают везикулы стабильностью и уникальными свойствами [6]. Липосомальные наносистемы создают новые перспективы для интраназального введения противотуберкулезных препаратов, обеспечивая их транспортировку непосредственно в легочную ткань. Ключевое преимущество данной технологии заключается в способности достигать терапевтически значимых концентраций лекарственных средств в альвеолярных макрофагах, что существенно повышает эффективность терапии [31]. Это создает перспективы для повышения приверженности пациентов к лечению и улучшения его эффективности.

**Наноэмульсии** демонстрируют два ключевых преимущества. Во-первых, они способны эффективно преодолевать биологические барьеры с последующим быстрым поступлением в системный кровоток, что обеспечивает прямое воздействие лекарственного препарата на *M. tuberculosis*. Во-вторых, липид-опосредованное нацеливание на очаг поражения приводит к усиленному поглощению препаратов (повышение концентрации препаратов) и снижению необходимой частоты введения [37]. Наноэмульсии стали перспективной платформой благодаря комплексу свойств: физическая стабильность, наноразмерный эффект (увеличенная поверхность), пролонгированная циркуляция, амфифильность, таргетный потенциал, свойства визуализации, оптическая прозрачность, биоразлагаемость, улучшенная растворимость и биодоступность. Поверхностная модификация позволяет реализовать как пассивное, так и активное (через рецептор-лигандное взаимодействие) нацеливание [23].

**Полимерные мицеллы** существенно улучшают фармацевтические свойства гидрофобных соединений, увеличивая их растворимость, биодоступность и стабильность, одновременно снижая токсичность, что способствует более эффективной абсорбции. Этот универсальный наноноситель обеспечивает мультимодальную доставку противотуберкулезных препаратов через пероральный, офтальмологический, парентеральный и интраназальный пути введения, что позволяет достичь таргетного распределения в тканях-мишенях [22]. Использование полимерных мицелл на основе синтетических молекул (блок-сополимеров) позволяет существенно повысить сорбционную емкость носителя. Данные наноносители облегчают клеточный транспорт лекарств через: мицелляр-опосредованное поглощение и эндосомальную интернализацию, минуя классические пути проникновения [11].

**Дендримеры** – это монодисперсные наноструктуры с четко организованной трехмерной архитектурой, которая включает центральное ядро, разветвленную внутреннюю структуру с многочисленными ответвлениями и функционализированную внешнюю поверхность, содержащую разнообразные химические группы. Такая организация определяет их уникальные физико-химические и биологические свойства [2]. Эти наноструктуры обладают значительным фармацевтическим потенциалом, проявляющимся в пролонгированном высвобождении лекарственных средств, повышении растворимости гидрофобных соединений и усилении способности наноконъюгатов преодолевать биологические барьеры [23]. Доставка с помощью дендримеров улучшает ключевые параметры препаратов: фармакокинетику (увеличение биодоступности и гидрофильности), безопасность (снижение токсичности), эффектив-

ность (возможность повышения дозировки без увеличения побочных эффектов) и обеспечивает контроль и пролонгацию высвобождения активных веществ [44].

**Углеродные нанотрубки** привлекают внимание как перспективные носители противотуберкулезных препаратов благодаря ряду ключевых преимуществ: наноразмерность, высокая поверхностная активность, высокая нагрузочная емкость по отношению к гидрофобным препаратам, контролируемое высвобождение и потенциал таргетной доставки [50]. Исследования показали, что как одностойные, так и многослойные углеродные нанотрубки способны препятствовать развитию лекарственной устойчивости возбудителя к нескольким препаратам путем повреждения бактериальных клеточных стенок, вызывая окислительный стресс и разрушая бактериальную ДНК или состояние макромолекул [36].

**Неорганические наночастицы на основе металлов** (Fe, Zn, Cu, Au, Ag) демонстрируют высокую эффективность против *M. tuberculosis* благодаря бактериальной селективности, регулируемым размерам и собственной антимикробной активности. Функционализация лигандами усиливает адресную доставку, контролируемое высвобождение и генную регуляцию в инфицированных клетках.

В настоящее время активно развивается направление, связанное с использованием оксидных форм. Возможности направленного неорганического синтеза, в том числе подбор условий для получения гомогенных частиц с заданным размером, открывают перспективы регуляции антибактериальной активности. Так, в работе Mater J. Chem B. [26] предложен подход к получению наночастиц диоксида титана золь-гель методом с узким распределением по размерам и активностью по отношению к *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. sp.* в диапазоне концентраций 10-100 микрограмм/мл. Интересные результаты получены для наночастиц галлия [17]. Установлено, что их антибактериальное действие обусловлено негативным влиянием на метаболизм железа у *M. tuberculosis*. Сообщается о перспективных комбинациях металлических наночастиц для достижения антибактериального действия. Например, комбинация наночастиц серебра и оксида цинка способствует выраженному антибактериальному эффекту против *M. tuberculosis* в клетках TRN-1 [8].

Не все неорганические наночастицы находят применение в клинической практике по причине токсичности по отношению к клеткам человека, а также особенностям синтеза и хранения. В обзоре 2024 г. [1] приводится анализ наиболее клинически перспективных вариантов, среди которых селен, серебро, золото, палладий, оксид цинка и комбинированные наноконструкции с синергетическим антибактериальным действием.

В подборе и проведении терапии воспалительных заболеваний легких (в число которых входит и туберкулез) перспективными терапевтически мишенями являются альвеолярные макрофаги в связи с их важной ролью в патогенезе заболеваний, на которые за счет физико-химических свойств успешно воздействуют липосомальные формы препаратов. Было высказано предположение, что частицы размером более 500 нм могут фагоцитироваться посредством актин-зависимых механизмов. Частицы размером 800 нм распознавались макрофагами, полученными из моноцитов человека. Однако более крупные или более мелкие частицы [7] не могли быть распознаны макрофагами *in vivo*. Кроме того, гидрофобные частицы усиливали поглощение макрофагами в большей степени, чем гидрофильные частицы. Исследование показало, что 50-75% частиц, нацеленных на макрофаги, были фагоцитированы альвеолярными макрофагами в течение первых 2-3 часов, примерно 90% – в течение 10 часов и практически все – в течение 24 часов [14].

### Наноформы линезолида

Нами были отобраны 10 публикаций, которые позволяют оценить различные наноформы линезолида. Представленные исследования выполнены в период с 2018 по 2025 гг. в разных странах, преимущественно в Индии, с привлечением моделей *in vitro* и *in vivo*. Модель *in vivo* использовалась в исследованиях Makled S. [25], Meravanige G. [27], и Kamble R. N. [20] для оценки биодоступности, фармакокинетики и антимикробной активности липосомальных и наночастичных форм линезолида.

В исследованиях были использованы следующие типы наноносителей: липопротеиновый комплекс на основе легочного сурфактанта применен в работе van Rensburg L. [41], полимерные наноносители на основе PLGA (сополимера полимолочной и полигликолевой кислот) и хитозана использовались Shah S. [34, 33] и Meravanige G. [27], наноструктурированные липидные носители, содержащие копритол, стеариновую и олеиновую кислоты, липоид и муцин, применены в исследовании Makled S. [25], липосомы, состоящие из соевого лецитина и холестерина, использовались Bogkar G. [4], полимерные композиции использовала Муравьева А.И. [28], твердые липидные наночастицы были задействованы Kamble R. [20], металлические наночастицы оксида железа использовал Warsi M. H. [46], а поликапролактоновые полимерные наночастицы применены Sharma Y [35].

Результаты исследования Kempker R. R. [21] свидетельствуют об относительно низкой проницаемости линезолида для легочной ткани как в пораженных, так и в здоровых участках легких у пациентов. У всех пациентов концентрация свободного линезолида в пораженных участках легких была ниже,

чем в сыворотке крови, как и у семи из восьми пациентов в здоровых участках легких по сравнению с сывороткой крови.

В работе Муравьевой А.И. [28] предложен подход к получению полимерных композиций на основе PLGA с дополнительной стабилизацией поливиниловым спиртом и D-маннитолом. В качестве активного начала в данные системы вводился не только линезолид, но и его комбинация с рифабутинном и протионамидом. Система характеризовалась субмикронным размером (гидродинамический диаметр до 500 нм), что позволяет использовать ее как для перорального, так и парентерального введения. В тестах *in vitro* была обнаружена более высокая антибактериальная активность для формы линезолида по отношению к *E. faecalis* и *S. aureus* по сравнению с контрольным линезолидом.

В научных исследованиях описано множество видов ингаляционных антибиотиков с действующим регулирующим одобрением для использования: тобрамицин, азтреонам, левофлоксацин и коллистиметат натрия, которые показаны для лечения инфекции *P. aeruginosa* [10].

Ингаляционные лекарственные средства вводятся посредством небулайзеров, дозированных аэрозольных ингаляторов или ингаляторов сухого порошка. При оценке устройств для ингаляционной доставки препаратов оптимальное устройство должно обладать портативностью, простотой применения, минимальными требованиями к об-

служиванию или их отсутствием, обеспечивать эффективную доставку терапевтической дозы в респираторный тракт и стабильность дозирования [10]. Дозированные ингаляторы – это небольшие, легко переносимые устройства, но они не подходят для доставки антибиотиков, поскольку для ингаляции доз требуется координация действий пациента, и за одну дозу доставляется только небольшое количество лекарства (<1 мг порошка на впрыскивание) [40].

Экспериментальные исследования, направленные на разработку и характеристику нанотехнологических платформ для доставки ингаляционного линезолида, представлены в табл. 1.

В исследовании van Rensburg L. [41] была предложена система доставки линезолида с использованием синтетического сурфактанта в форме аэрозоля, генерируемого ингалятором модели Calu-3. Авторы отметили, что частицы размером от 500 нм до 2000 нм обладают характеристиками, подходящими для достижения терапевтической концентрации в легких. Однако при скорости вдоха свыше 60 л/мин наблюдается снижение периферического осаждения вследствие инерционного столкновения и отложения препарата в проводящих дыхательных путях и ротоглотке, что может ограничивать эффективность терапии при неправильной технике ингаляции.

В серии работ Shah S. [34, 33] были разработаны ингаляционные наночастицы линезолида на основе

**Таблица 1.** Характеристика нанотехнологических платформ для ингаляционной доставки линезолида

**Table 1.** Characterization of nanotechnology platforms for inhalation delivery of linezolid

№	Автор, год [ссылка]	Вид исследования	Вид наночастицы	Состав наночастицы
1	van Rensburg L., 2018 [41]	<i>In vitro</i>	Липопротеиновый комплекс	Легочный сурфактант
2	Shah S., 2020 [34]	<i>In vitro</i>	Полимерный наночастица	Сополимер полимолочной и полигликолевой кислот
3	Makled S., 2021 [25]	<i>In vitro</i> и <i>In vivo</i> (мыши)	Наноструктурированные липидные носители	Копритол, стеариновая к-та, олеиновая к-та, липоид, муцин
4	Shah S., 2022 [33]	<i>In vitro</i>	Полимерные наночастицы	Хитозан и триптофосфат натрия
5	Borkar G., 2023 [4]	<i>In vitro</i>	Липосомы (различные комбинации)	Соевый лецитин и холестерин
6	Sharma Y., 2023 [35]	<i>In vitro</i>	Полимерные наночастицы	Биоразлагаемый поликапролактон
7	Kamble R., 2023 [20]	<i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> (крысы)	Твердые липидные наночастицы	Стеариновая кислота, Твин-80, но-сурфактант
8	Warsi M.H., 2023 [46]	<i>In vitro</i>	Металлические наночастицы	наночастицы оксида железа
9	Meravanige G., 2025 [27]	<i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> (крысы)	Полимерные наночастицы	Хитозан

PLGA и хитозана, обладающие средним размером около 300 нм. Данные носители обеспечивали высокую эффективность инкапсуляции (до 85,3%) и пролонгированное высвобождение препарата в течение до 120 часов, что указывает на их потенциал для снижения частоты дозирования и повышения комплаентности пациентов. В частности, хитозановые наночастицы, помимо биосовместимости, демонстрировали устойчивое высвобождение в течение суток, сохраняя физико-химическую стабильность.

В исследовании Makled S. [25] были разработаны наноструктурированные липидные носители с использованием различных соотношений копритола и липоида (2:1, 1:1, 1:2 и 1:3). Замена копритола на стеариновую кислоту позволила получить частицы сопоставимого размера, при этом наблюдался более выраженный отрицательный  $\zeta$ -потенциал, достигающий – 59 мВ. Анионная природа данных липидных носителей предполагает повышенный уровень биосовместимости и безопасности по сравнению с катионными системами, в то время как значительный отрицательный заряд способствует эффективному распознаванию и захвату частиц макрофагами, что подтверждается ранее опубликованными данными. Размер частиц варьировал от 809 до 1600 нм, при этом энкапсуляционная эффективность находилась в диапазоне от 92,1 до 97,0%. Липидные носители демонстрировали устойчивость в течение 6 меся-

цев хранения. В ходе исследований *in vitro* и *in vivo* (мыши) было показано, что высвобождение лекарственного средства достигает 90% в течение 24 часов с максимальной скоростью высвобождения 32-35% в первый час после применения. Полученные результаты подтверждают потенциал наноструктурированных липидных систем для ингаляционного введения [25].

В исследовании Bogkar G. [4] продемонстрирована липосомальная система доставки на основе соевого лецитина и холестерина с размером менее 100 нм. Такая формуляция показала высокую эффективность инкапсуляции линезолида (98,8%) и стабильность в течение 90 дней, что особенно важно для длительного хранения и транспортировки готовых препаратов.

В исследовании Sharma Y. [35] были созданы микросферы на основе биоразлагаемого поликапролактона. Система характеризовалась размерами, подходящими для ингаляционного применения, и обеспечивала пролонгированное высвобождение линезолида более 24 часов. Эффективность инкапсуляции была умеренной (52,84%). Эти данные подтверждают потенциал микросферных систем как альтернативы липосомальным носителям.

Kamble R.N. [20] предложили биосовместимый твердолипидный наногель с инкапсулированным линезолидом и лидокаином, демонстрирующий двухфазный профиль высвобождения: начальное

Соотношение Lzd и наноносителя	Размер	Эффективность инкапсуляции %	МПК
нд	от 500 нм до 2000нм	нд	нд
Lzd и PLGA 1:2,5	45,2 нм	85,33%	0,6 мкг/мл
Твердые липиды: жидкие липиды (70:30). Концентрация Lzd от 1–5%	от 809 до 1600 нм	От 92,1% до 97,0%	0,5 мкг/мл
Концентраций хитозана 2–5 мг/мл и соотношения хитозана к триптофосфату натрия от 2:1 до 5:1. Lzd – нд	91,40 нм	Обеспечивают высвобождение лекарственного средства в течение 24 часов	0,8 мкг/мл
Lzd 250 к соевому лецитину и холестерину (от 100 к 79)	менее 100 нм	98,8%	нд
Lzd 2,80 полимер 345,681	Диапазон размеров, пригодных для ингаляций	52,84%	нд
Lzd10–60 мг, стеариновая кислота 600–1000 мг, Твин 80 – 1–5 мл.	1230 ± 70 нм 1020 ± 40 нм	Эффективность инкапсуляции составила 81 ± 2,08%, а при pH 7,4 наблюдалось двухфазное высвобождение из приготовленного наногеля	нд
Lzd по 75 мг; масса наночастиц варьировала от 75 до 250 мг.	16,81 ± 1,07 нм		20 мкг/мл для золотистого стафилококка, 15- для синегнойки
Соотношение хитозана и Lzd: 3:1	3900 нм	89,57%	нд

быстрое высвобождение (~30%) с последующим контролируемым выходом препарата в течение 72 часов. При этом эффективность инкапсуляции составила 81%, что указывает на высокую степень удержания препарата внутри наноструктуры.

В исследовании Warsi M.H. [46] продемонстрирован подход с использованием магнитных наночастиц оксида железа  $Fe_3O_4$  со структурой кубической шпинели, в которые был загружен линезолид. Стабилизация наночастиц олеиновой кислотой позволила существенно повысить эффективность включения линезолида вплоть до 30 весовых процентов за счет гидрофобных взаимодействий между жирной кислотой и активной молекулой. Система характеризовалась ультрадисперсными размерами (около 17 нм для частиц, стабилизированных олеиновой кислотой) и высокой антибактериальной активностью против *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. Примечательно, что использование магнитных наночастиц позволило снизить дозу препарата без потери эффективности, что важно для снижения токсичности.

Особый интерес представляет одно из последних исследований: Megavanige G. [27], в котором была разработана система сухого порошка для ингаляции на основе хитозана. В *in vivo* экспериментальной модели показано, что такой состав обеспечивает увеличение биодоступности линезолида на 55,2% по сравнению с пероральной таблеткой, что подчеркивает эффективность легочной депозиции препарата и возможность снижения системных побочных эффектов. Kamble R.N. [20] исследовали твердые липидные наночастицы, проведя фармакодинамические и фармакокинетические эксперименты на лабораторных животных с оценкой эффективности легочной депозиции и антимикробной активности линезолида, что свидетельствует о перспективности данных нанотехнологий для улучшения терапии туберкулеза. Исследование Makled S. [25] включало как *in vitro*, так и *in vivo* эксперименты на мышах, что позволило оценить фармакологические и биофармацевтические характеристики системы в условиях, приближенных к физиологическим.

### Обсуждение

При лечении туберкулеза препараты, обладающие противотуберкулезной активностью, в основном принимаются перорально и создают и поддерживают бактерицидную концентрацию в сыворотке крови. В клиническом исследовании Srivastava S. [38] показано, что примерно у 1% пациентов с туберкулезом, соблюдающих режим лечения, может развиваться МЛУ-ТБ из-за фармакокинетической вариабельности препаратов. По данным литературы, на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов (ПТП) влияют

лекарственные взаимодействия, сопутствующие заболевания, рацион питания [43]. Все вышесказанное, с одной стороны, не позволяет быть уверенным в создании оптимальной бактерицидной концентрации, а с другой – может приводить к токсическим реакциям. Таким образом, различия между концентрациями препарата в сыворотке крови и в очаге инфекции, развитие токсических реакций обусловило поиск средств доставки препаратов непосредственно в пораженную легочную ткань.

Современные исследования в области разработки инновационных систем доставки линезолида демонстрируют значительные достижения, открывающие новые перспективы в терапии МЛУ ТБ. Проведенный анализ публикаций показывает, что в современных условиях активно разрабатываются и изучаются различные нанотехнологические платформы для доставки линезолида, включая липосомальные системы, полимерные наночастицы (PLGA, хитозан), твердолипидные носители, магнитные наночастицы и ингаляционные формы (аэрозоли, сухие порошки). Подтверждена высокая степень инкапсуляции линезолида (до 98,8% в липосомальных системах), что обеспечивает максимальное использование терапевтического потенциала препарата [4]. Не менее важным достижением является возможность контролируемого высвобождения активного вещества, варьирующего от пролонгированного (до 120 часов в случае полимерных наночастиц) до двухфазного профиля (быстрое начальное высвобождение с последующим пролонгированным эффектом) [34, 33]. Полученные данные о физико-химической стабильности разработанных систем (до 6 месяцев хранения) имеют принципиальное значение для их применения в клинической практике [25].

Особый оптимизм вызывают результаты исследований ингаляционных форм линезолида. Разработанные системы сухого порошка и аэрозольные препараты демонстрируют не только улучшенные характеристики легочной депозиции, но и значительное увеличение биодоступности (до 55,2% по сравнению с пероральными формами) [27]. Это открывает перспективы по снижению терапевтических доз препарата и, как следствие, уменьшению частоты нежелательных эффектов. Однако проведенный анализ выявляет и существенные пробелы в современных исследованиях. Имеется дефицит данных по фармакокинетике и биораспределению наночастиц линезолида *in vivo*, их эффективности против клинических штаммов МБТ. Также на сегодняшний день не установлено официального определения нанолечеств и нет алгоритма для оценки их производственных процессов и характеристик, что требует гармонизации для обеспечения единых стандартов одобрения и контроля таких препаратов [19].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Akinawo C.A, Dube A. Clinically Relevant Metallic Nanoparticles in Tuberculosis Diagnosis and Therapy // *Advanced Therapeutics*. – 2024. – Vol. 8, № 4. – P. 2400189.
2. An H., Deng X., Wang F., Xu P., Wang N. Dendrimers as Nanocarriers for the Delivery of Drugs Obtained from Natural Products // *Polymers*. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2292. <https://doi.org/10.3390/polym15102292>
3. Bharti Sharma J., Bhatt S., Tiwari A., Tiwari V., Kumar M., Verma R., Kaushik D., Virmani T., Kumar G., Al Kamaly O., Saleh A., Khalid Parvez M., Alhalmi A. Statistical optimization of tetrahydrocurcumin loaded solid lipid nanoparticles using Box Behnken design in the management of streptozotocin-induced diabetes mellitus // *Saudi pharmaceutical journal*. – 2023. – Vol. 31, № 9. – P. 101727. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101727>
4. Borkar G., Chemate S. Formulation Development and Evaluation Studies of Linezolid Inhaler in the Treatment of Tuberculosis // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 722-729. <https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2023.150605>
5. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., et al. The effectiveness of various approaches to the treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis and lung diseases*. – 2023. – Vol. 101, № 5. – P. 26-30.
6. Buya A.B., Witika B.A., Bapolisi A.M., Mwila C., Mukubwa G.K., Memvanga P.B., Makoni P.A., Nkanga C.I. Application of lipid-based nanocarriers for antitubercular drug delivery: a review // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 2041. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122041>
7. Chikaura H., Nakashima Y., Fujiwara Y., Komohara Y., Takeya M., Nakanishi Y. Effect of particle size on biological response by human monocyte-derived macrophages // *Biosurf. Biotribol.* – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2016.02.003>
8. Cirillo D.M., Miotto P., Tagliani E., ReSeqTB Consortium. Reaching consensus on drug resistance conferring mutations // *International journal of mycobacteriology*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 33. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.009>
9. Colone M., Calcabrini A., Stringaro A. Drug Delivery Systems of Natural Products in Oncology // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 19. – P. 4560. <https://doi.org/10.3390/molecules25194560>
10. Dallal Bashi Y.H., Mairs R., Murtadha R., Kett V. Pulmonary Delivery of Antibiotics to the Lungs: Current State and Future Prospects // *Pharmaceutics*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 111.
11. Dua K., Hansbro P.M., Wadhwa R., Haghi M., Pont L.G., Williams K.A. Targeting chronic inflammatory lung diseases using advanced drug delivery systems. Academic Press, 2020. Available at: <https://shop.elsevier.com/books/targeting-chronic-inflammatory-lung-diseases-using-a-dvanded-drug-delivery-systems/dua/978-0-12-820658-4> [Accessed 27.09.2025].
12. French G. Safety and tolerability of linezolid // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2003. – Vol. 51, Suppl 2. – P. ii45-ii53. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg253>
13. Garrabou G., Soriano A., López S., Guallar J.P., Giralt M., Villarroya F., Martínez J.A., Casademont J., Cardellach F., Mensa J., Miró Ò. Reversible Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis during Linezolid-Related Hyperlactatemia // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 3. – P. 962-967. <https://doi.org/10.1128/aac.01190-06>
14. Geiser M. Morphological aspects of particle uptake by lung phagocytes // *Microscopy research and technique*. – 2002. – Vol. 57, № 6. – P. 512-522. <https://doi.org/10.1002/jemt.10105>
15. Global Tuberculosis Report 2024 / World Health Organization. – Geneva, 2024. – 68 p.
1. Akinawo C.A, Dube A. Clinically relevant metallic nanoparticles in tuberculosis diagnosis and therapy. *Advanced Therapeutics*, 2024, vol. 8, no. 4, pp. 2400189.
2. An H., Deng X., Wang F., Xu P., Wang N. Dendrimers as nanocarriers for the delivery of drugs obtained from natural products. *Polymers*, 2023, vol. 15, no. 10, pp. 2292. <https://doi.org/10.3390/polym15102292>
3. Bharti Sharma J., Bhatt S., Tiwari A., Tiwari V., Kumar M., Verma R., Kaushik D., Virmani T., Kumar G., Al Kamaly O., Saleh A., Khalid Parvez M., Alhalmi A. Statistical optimization of tetrahydrocurcumin loaded solid lipid nanoparticles using Box Behnken design in the management of streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2023, vol. 31, no. 9, pp. 101727. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101727>
4. Borkar G., Chemate S. Formulation development and evaluation studies of linezolid inhaler in the treatment of tuberculosis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 722-729. <https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2023.150605>
5. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G. et al. The effectiveness of various approaches to the treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 26-30.
6. Buya A.B., Witika B.A., Bapolisi A.M., Mwila C., Mukubwa G.K., Memvanga P.B., Makoni P.A., Nkanga C.I. Application of lipid-based nanocarriers for antitubercular drug delivery: a review. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no. 12, pp. 2041. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122041>
7. Chikaura H., Nakashima Y., Fujiwara Y., Komohara Y., Takeya M., Nakanishi Y. Effect of particle size on biological response by human monocyte-derived macrophages. *Biosurf. Biotribol.*, 2016, vol. 2, no. 1, pp. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2016.02.003>
8. Cirillo D.M., Miotto P., Tagliani E., ReSeqTB Consortium. Reaching consensus on drug resistance conferring mutations. *International Journal of Mycobacteriology*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 33. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.009>
9. Colone M., Calcabrini A., Stringaro A. Drug delivery systems of natural products in oncology. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 19, pp. 4560. <https://doi.org/10.3390/molecules25194560>
10. Dallal Bashi Y.H., Mairs R., Murtadha R., Kett V. Pulmonary delivery of antibiotics to the lungs: current state and future prospects. *Pharmaceutics*, 2025, vol. 17, no. 1, pp. 111.
11. Dua K., Hansbro P.M., Wadhwa R., Haghi M., Pont L.G., Williams K.A. Targeting chronic inflammatory lung diseases using advanced drug delivery systems. Academic Press Publ., 2020. Available: <https://shop.elsevier.com/books/targeting-chronic-inflammatory-lung-diseases-using-advanced-drug-delivery-systems/dua/978-0-12-820658-4> Accessed September 27, 2025
12. French G. Safety and tolerability of linezolid. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, vol. 51, suppl. 2, pp. ii45-ii53. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg253>
13. Garrabou G., Soriano A., López S., Guallar J.P., Giralt M., Villarroya F., Martínez J.A., Casademont J., Cardellach F., Mensa J., Miró Ò. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, no. 3, pp. 962-967. <https://doi.org/10.1128/aac.01190-06>
14. Geiser M. Morphological aspects of particle uptake by lung phagocytes. *Microscopy Research and Technique*, 2002, vol. 57, no. 6, pp. 512-522. <https://doi.org/10.1002/jemt.10105>
15. Global Tuberculosis Report 2024. World Health Organization, Geneva, 2024, 68 p.

16. Gomez A.I., Acosta M.F., Muralidharan P, et al. Advanced spray dried proliposomes of amphotericin B lung surfactant-mimic phospholipid microparticles/nanoparticles as dry powder inhalers for targeted pulmonary drug delivery // *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. – 2020. – № 64. – P. 101975. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101975>
17. Goswami R. The Role of Metallic Nanoparticles in Inhibition of Mycobacterium Tuberculosis and Enhances Phagosome Maturation into the Infected Macrophage // *Oman Medical Journal*. – 2020 – Vol. 35, № 6. – P. 194. <https://doi.org/10.5001/OMJ.2020.78>
18. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // *Clinical infectious diseases*. – 2022. – Vol. 74, № 10. – P. 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab699>
19. Isles M.P. Nanomedicines and Nanosimilars-Why a Robust Centralised Regulatory Framework Is Essential to Enhance Patient Safety // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – № 12. – P. 787239. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.787239>
20. Kamble R.N. Development and Characterization of Linezolid loaded Biocompatible Solid-lipid based Nanocarrier for Enhanced Lung Deposition and Anti-tubercular Activity tailor-made Carrier for Dry Powder Inhaler // *Current Indian Science*. – 2023. – Vol. 1. – №. 1. – P. E080523216630.
21. Kempker R.R., Heinrichs M.T., Nikolaishvili K., Sabulua I., Bablishvili N., Gogishvili S., Avaliani Z., Little B.P., Bernheim A., Derendorf H., Blumberg H.M., Vashakidze S., Peloquin C.A. A comparison of linezolid lung tissue concentrations among patients with drug-resistant tuberculosis // *The European respiratory journal*. – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 1702166.
22. Kesharwani P. (ed.) Nanotechnology based approaches for tuberculosis treatment. – Academic Press, 2020. Available at: <https://shop.elsevier.com/books/nanotechnology-based-approaches-for-tuberculosis-treatment/kesharwani/978-0-12-819811-7> [Accessed 27.09.2025].
23. Kumar G., Virmani T., Pathak K., Kamaly O.A., Saleh A. Central Composite Design Implemented Azilsartan Medoxomil Loaded Nanoemulsion to Improve Its Aqueous Solubility and Intestinal Permeability: In Vitro and Ex Vivo Evaluation // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2022. – Vol. 15, № 11. – P. 1343. <https://doi.org/10.3390/ph15111343>
24. Kumar G., Virmani T., Sharma A., Pathak K. Codelivery of phytochemicals with conventional anticancer drugs in form of nanocarriers // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 889. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030889>
25. Makled S., Boraie N., Nafee N. Nanoparticle-mediated macrophage targeting-a new inhalation therapy tackling tuberculosis // *Drug Deliv Transl Res*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P.1037-1055. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00815-3>
26. Mater J., Chem B. Size-dependent antimycobacterial activity of titanium oxide nanoparticles against Mycobacterium tuberculosis // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2019. – № 7. – P. 4338-4346. <https://doi.org/10.1039/C9TB00784A>
27. Meravanige G., Thippeswamy M., Shiroorkar P, et al. Chitosan-Based Linezolid Dry Powder Inhalers: A Novel Approach for Targeted Pulmonary Delivery in Tuberculosis Treatment // *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. – 2025. – Vol. 59. – № 1s. – P. s138-s150.
28. Muravyeva A.I., Zavarzina V.V., Gukasova N.V., Kuznetsov S.L., Tubasheva I.A., Vorontsov E.A. Complex polymer compositions based on antibiotics linezolid, rifabutin, prothionamide // *Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. – 2018 – Vol. 21, № 5. – P. 27-33.
29. Nabi B., Rehman S., Aggarwal S., Baboota S., Ali J. Nano-based anti-tubercular drug delivery: an emerging paradigm for improved therapeutic intervention // *Drug delivery and translational research*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 1111-1121. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00786-5>
30. Park H., Otte A., Park K. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond // *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. – 2022. – № 342. – P. 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.030>
31. Pham D.D., Fattal E., Tsapis N. Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment // *International journal of pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 478, № 2. – P. 517-529. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.009>
16. Gomez A.I., Acosta M.F., Muralidharan P. et al. Advanced spray dried proliposomes of amphotericin B lung surfactant-mimic phospholipid microparticles/nanoparticles as dry powder inhalers for targeted pulmonary drug delivery. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, no. 64, pp. 101975. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101975>
17. Goswami R. The role of metallic nanoparticles in inhibition of Mycobacterium tuberculosis and enhances phagosome maturation into the infected macrophage. *Oman Medical Journal*, 2020, vol. 35, no. 6, pp. 194. <https://doi.org/10.5001/OMJ.2020.78>
18. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed linezolid dosing strategies to minimize adverse events for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Clinical Infection Diseases*, 2022, vol. 74, no. 10, pp. 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab699>
19. Isles M.P. Nanomedicines and nanosimilars-why a robust centralised regulatory framework is essential to enhance patient safety. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, no. 12, pp. 787239. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.787239>
20. Kamble R.N. Development and characterization of linezolid loaded biocompatible solid-lipid based nanocarrier for enhanced lung deposition and anti-tubercular activity tailor-made carrier for dry powder inhaler. *Current Indian Science*, 2023, vol. 1, no. 1, pp. E080523216630.
21. Kempker R.R., Heinrichs M.T., Nikolaishvili K., Sabulua I., Bablishvili N., Gogishvili S., Avaliani Z., Little B.P., Bernheim A., Derendorf H., Blumberg H.M., Vashakidze S., Peloquin C.A. A comparison of linezolid lung tissue concentrations among patients with drug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*, 2018, vol. 51, no. 2, pp. 1702166.
22. Kesharwani P. (ed.) Nanotechnology based approaches for tuberculosis treatment. Academic Press Publ., 2020. Available: <https://shop.elsevier.com/books/nanotechnology-based-approaches-for-tuberculosis-treatment/kesharwani/978-0-12-819811-7> Accessed September 27, 2025
23. Kumar G., Virmani T., Pathak K., Kamaly O.A., Saleh A. Central composite design implemented azilsartan medoxomil loaded nanoemulsion to improve its aqueous solubility and intestinal permeability: in vitro and ex vivo evaluation. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, vol. 15, no. 11, pp. 1343. <https://doi.org/10.3390/ph15111343>
24. Kumar G., Virmani T., Sharma A., Pathak K. Codelivery of phytochemicals with conventional anticancer drugs in form of nanocarriers. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 889. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030889>
25. Makled S., Boraie N., Nafee N. Nanoparticle-mediated macrophage targeting-a new inhalation therapy tackling tuberculosis. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 1037-1055. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00815-3>
26. Mater J., Chem B. Size-dependent antimycobacterial activity of titanium oxide nanoparticles against Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, no. 7, pp. 4338-4346. <https://doi.org/10.1039/C9TB00784A>
27. Meravanige G., Thippeswamy M., Shiroorkar P. et al. Chitosan-based linezolid dry powder inhalers: a novel approach for targeted pulmonary delivery in tuberculosis treatment. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2025, vol. 59, no. 1s, pp. s138-s150.
28. Muravyeva A.I., Zavarzina V.V., Gukasova N.V., Kuznetsov S.L., Tubasheva I.A., Vorontsov E.A. Complex polymer compositions based on antibiotics linezolid, rifabutin, prothionamide. *Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 2018, vol. 21, no. 5, pp. 27-33.
29. Nabi B., Rehman S., Aggarwal S., Baboota S., Ali J. Nano-based anti-tubercular drug delivery: an emerging paradigm for improved therapeutic intervention. *Drug Delivery and Translational Research*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 1111-1121. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00786-5>
30. Park H., Otte A., Park K. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2022, no. 342, pp. 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.030>
31. Pham D.D., Fattal E., Tsapis N. Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, vol. 478, no. 2, pp. 517-529. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.009>

32. Rani S., Sharma A.K., Kasu R., Gupta U. Polymeric Nanoparticles: A Holistic Approach to Combat Tuberculosis // Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. – 2022. – Vol. 39, № 5. – P. 83-115. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2022039981>
33. Shah S., Maheshwari H., Soniwala M., et al. Pulmonary delivery 44of linezolid nanoparticles for treatment of tuberculosis: design, development, and optimization //Journal of Pharmaceutical Innovation. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 46-59.
34. Shah S., Cristopher D., Sharma S., et al. Inhalable linezolid loaded PLGA nanoparticles for treatment of tuberculosis: design, development and in vitro evaluation //Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2020. – № 60. – P. 102013.
35. Sharma Y., Mahar R., Chakraborty A., Nainwal N. Optimizing the formulation variables for encapsulation of linezolid into polycaprolactone inhalable microspheres using double emulsion solvent evaporation //Tuberculosis. – 2023. – № 143. – P. 102417.
36. Sheikhpour M., Delorme V., Kasaiean A., Amiri V., Masoumi M., Sadeghinia M., Ebrahimzadeh N., Maleki M., Pourazar S. An effective nano drug delivery and combination therapy for the treatment of Tuberculosis // Scientific reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 9591. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13682-4>
37. Singh S., Virmani T., Kohli K. Nanoemulsion system for improvement of raspberry ketone oral bioavailability // Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Vol. 10, № 01. – P. 33-42. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2020.10105>
38. Srivastava S., Pasipanodya J.G., Meek C., Leff R., Gumbo T. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability // The Journal of infectious diseases. – 2011. – Vol. 204, 12. – P. 1951-1959. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir658>
39. Thwaites G., Nguyen N.V. Linezolid for Drug-Resistant Tuberculosis // The New England journal of medicine. – 2022. – Vol. 387, № 9. – P. 842-843. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2208554>
40. Tiddens H.A., Bos A.C., Mouton J.W., Devadason S., Janssens H.M. Inhaled antibiotics: dry or wet? // The European respiratory journal. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 1308-1318. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090314>
41. van Rensburg L., van Zyl J.M., Smith J. Deposition and transport of linezolid mediated by a synthetic surfactant Synsurf® within a pressurized metered dose inhaler: a Calu-3 model // Drug Des Devel Ther. – 2018. – № 12. – P. 1107-1118. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S147035>
42. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., et al. Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2022–2023: statistical materials» - M.: FGBU «NMIC FPI» MINZDRAVA ROSSII, 2024. – 59 p.
43. Verbeeck R.K., Günther G., Kibuule D., Hunter C., Rennie T.W. Optimizing treatment outcome of first-line anti-tuberculosis drugs: the role of therapeutic drug monitoring // European journal of clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 72, № 8. – P. 905-916. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2083-4>
44. Virmani T., Kumar G., Virmani R., Sharma A., Pathak K. Nanocarrier-based approaches to combat chronic obstructive pulmonary disease // Nanomedicine (London, England). – 2022. – Vol. 17, № 24. – P. 1833-1854. <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0403>
45. Virmani, T., Kumar, G., Sharma, A., Pathak, K., Akhtar, M. S., Afzal, O., & Altamimi, A.S.A. Amelioration of Cancer Employing Chitosan, Its Derivatives, and Chitosan-Based Nanoparticles: Recent Updates // Polymers. – 2023. – Vol. 15, № 13. – P. 2928. <https://doi.org/10.3390/polym15132928>
46. Warsi M.H., Mohapatra S., Asfer M., Yusuf M., Ali A., Rahman M.A., Ali A., Qadir A., Jain G.K. Development and Antibacterial Investigation of Linezolid-Loaded SPIONs and HPLC Method Development for Quantitative Analysis of Linezolid // J AOAC Int. – 2023. – Vol. 106, № 5. – P. 1180-1189. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad071>
47. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T., Danziger L.H. Inhaled antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections // Clinical microbiology reviews. – 2016 – Vol. 29, № 3. – P. 581-632. <https://doi.org/10.1128/CMR.00101-15>
48. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. – 150 p.
32. Rani S., Sharma A.K., Kasu R., Gupta U. Polymeric nanoparticles: a holistic approach to combat tuberculosis. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 83-115. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2022039981>
33. Shah S., Maheshwari H. Soniwala M. et al. Pulmonary delivery of linezolid nanoparticles for treatment of tuberculosis: design, development, and optimization. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2022, vol. 17, no. 1, pp. 46-59.
34. Shah S., Cristopher D., Sharma S. et al. Inhalable linezolid loaded PLGA nanoparticles for treatment of tuberculosis: design, development and in vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, no. 60, pp. 102013.
35. Sharma Y., Mahar R., Chakraborty A., Nainwal N. Optimizing the formulation variables for encapsulation of linezolid into polycaprolactone inhalable microspheres using double emulsion solvent evaporation. *Tuberculosis*, 2023, no. 143, pp. 102417.
36. Sheikhpour M., Delorme V., Kasaiean A., Amiri V., Masoumi M., Sadeghinia M., Ebrahimzadeh N., Maleki M., Pourazar S. An effective nano drug delivery and combination therapy for the treatment of tuberculosis. *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 9591. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13682-4>
37. Singh S., Virmani T., Kohli K. Nanoemulsion system for improvement of raspberry ketone oral bioavailability. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 10, no. 01, pp. 33-42. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2020.10105>
38. Srivastava S., Pasipanodya J.G., Meek C., Leff R., Gumbo T. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, vol. 204, 12, pp. 1951-1959. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir658>
39. Thwaites G., Nguyen N.V. Linezolid for drug-resistant tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 387, no. 9, pp. 842-843. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2208554>
40. Tiddens H.A., Bos A.C., Mouton J.W., Devadason S., Janssens H.M. Inhaled antibiotics: dry or wet? *The European Respiratory Journal*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1308-1318. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090314>
41. van Rensburg L., van Zyl J.M., Smith J. Deposition and transport of linezolid mediated by a synthetic surfactant Synsurf® within a pressurized metered dose inhaler: a Calu-3 model. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2018, no. 12, pp. 1107-1118. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S147035>
42. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V. et al. Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2022–2023: statistical materials. Moscow, FGBU NMIC FPI MINZDRAVA ROSSII Publ., 2024, 59 p.
43. Verbeeck R.K., Günther G., Kibuule D., Hunter C., Rennie T.W. Optimizing treatment outcome of first-line anti-tuberculosis drugs: the role of therapeutic drug monitoring. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 72, no. 8, pp. 905-916. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2083-4>
44. Virmani T., Kumar G., Virmani R., Sharma A., Pathak K. Nanocarrier-based approaches to combat chronic obstructive pulmonary disease. *Nanomedicine (London, England)*, 2022, vol. 17, no. 24, pp. 1833-1854. <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0403>
45. Virmani T., Kumar G., Sharma A., Pathak K., Akhtar M.S., Afzal O., Altamimi A.S.A. Amelioration of cancer employing chitosan, its derivatives, and chitosan-based nanoparticles: recent updates. *Polymers*, 2023, vol. 15, no. 13, pp. 2928. <https://doi.org/10.3390/polym15132928>
46. Warsi M.H., Mohapatra S., Asfer M., Yusuf M., Ali A., Rahman M.A., Ali A., Qadir A., Jain G.K. Development and antibacterial investigation of linezolid-loaded spions and hplc method development for quantitative analysis of linezolid. *J AOAC Int.*, 2023, vol. 106, no. 5, pp. 1180-1189. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad071>
47. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T., Danziger L.H. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, vol. 29, no. 3, pp. 581-632. <https://doi.org/10.1128/CMR.00101-15>
48. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022, 150 p.

49. Zhang P, Li W, Liu M, Zhan S, Zhang H, Deng G, Chen X. Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China // *Infect Drug Resist.* – 2022. – № 15. – P. 2617-2624. <https://doi.org/10.2147/IDR.S365371>
50. Zomorodbakhsh S., Abbasian Y., Naghinejad M., Sheikhpour M. The Effects Study of Isoniazid Conjugated Multi-Wall Carbon Nanotubes Nanofluid on *Mycobacterium tuberculosis* // *International journal of nanomedicine.* – 2020. – № 15. – P. 5901-5909. <https://doi.org/10.2147/IJN.S251524>
49. Zhang P, Li W, Liu M, Zhan S, Zhang H, Deng G, Chen X. Linezolid-associated neuropathy in patients with MDR/XDR tuberculosis in Shenzhen, China. *Infect. Drug Resist.*, 2022, no. 15, pp. 2617-2624. <https://doi.org/10.2147/IDR.S365371>
50. Zomorodbakhsh S., Abbasian Y., Naghinejad M., Sheikhpour M. The effects study of isoniazid conjugated multi-wall carbon nanotubes nanofluid on *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, no. 15, pp. 5901-5909. <https://doi.org/10.2147/IJN.S251524>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2  
Тел.: +7 (495) 631-15-15

**Романова Мария Игоревна**

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций  
E-mail: [romanovaMI@nmrc.ru](mailto:romanovaMI@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

**Гайда Анастасия Игоревна**

К. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций  
E-mail: [nsovca@yandex.ru](mailto:nsovca@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

**Тюлькова Татьяна Евгеньевна**

Д. м. н., ведущий специалист отдела социально – значимых инфекций  
E-mail: [TiulkovaTE@nmrc.ru](mailto:TiulkovaTE@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

**Сергеева Валерия Ильинична**

Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций  
E-mail: [leris7snoopy@mail.ru](mailto:leris7snoopy@mail.ru)  
<https://orcid.org/0009-0009-3794-9627>

**Авдеев Вадим Вадимович**

Научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции  
E-mail: [avdeevv@nmrc.ru](mailto:avdeevv@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4769-5933>

**Можокина Галина Николаевна**

Д. м. н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции  
E-mail: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health  
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 631-15-15

**Maria I. Romanova**

Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections  
Email: [romanovaMI@nmrc.ru](mailto:romanovaMI@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

**Anastasiya I. Gayda**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections  
Email: [nsovca@yandex.ru](mailto:nsovca@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

**Tatyana E. Tyulkova**

Doctor of Medical Sciences, Leading Specialist of Socially Important Infections Department  
Email: [TiulkovaTE@nmrc.ru](mailto:TiulkovaTE@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

**Valeriya I. Sergeeva**

Junior Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections  
Email: [leris7snoopy@mail.ru](mailto:leris7snoopy@mail.ru)  
<https://orcid.org/0009-0009-3794-9627>

**Vadim V. Avdeev**

Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis Infection  
Email: [avdeevv@nmrc.ru](mailto:avdeevv@nmrc.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4769-5933>

**Galina N. Mozhokina**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis Infection  
Email: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5396-7552>

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

*Д. м. н., заместитель директора по научной работе*

*E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru*

*https://orcid.org/0000-0001-6596-9777*

*ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»*

*119991, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1*

*Тел.: +7 (495) 939-10-00*

**Ле-Дейген Ирина Михайловна**

*К. м. н., доцент кафедры химической энзимологии химического факультета*

*E-mail: i.m.deygen@gmail.com*

*https://orcid.org/0000-0002-6366-4491*

**Колмогоров Илья Михайлович**

*Младший научный сотрудник кафедры химической энзимологии химического факультета*

*E-mail: kolmogorov2001@mail.ru*

*https://orcid.org/0000-0002-1177-2968*

**Anastasiya G. Samoylova**

*Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research*

*Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru*

*https://orcid.org/0000-0001-6596-9777*

*Lomonosov Moscow State University*

*1 Leninskie Gory St., Moscow, 119991*

*Phone: +7 (495) 939-10-00*

**Irina M. Le-Deygen**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Chemical Enzymology Department, Faculty of Chemistry*

*Email: i.m.deygen@gmail.com*

*https://orcid.org/0000-0002-6366-4491*

**Ilya M. Kolmogorov**

*Junior Researcher of Chemical Enzymology Department, Faculty of Chemistry*

*Email: kolmogorov2001@mail.ru*

*https://orcid.org/0000-0002-1177-2968*

Поступила 28.11.2025

Submitted as of 28.11.2025