

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ФС-1 В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

М. Е. КУЛМАНОВ<sup>1</sup>, Б. Ф. КЕРИМЖАНОВА<sup>1</sup>, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА<sup>2</sup>, И. В. БОЧАРОВА<sup>2</sup>, Л. Н. ЛЕПЕХА<sup>2</sup>, А. И. ИЛЬИН<sup>1</sup>

### EFFICIENCY OF THE NEW MEDICATION OF FS-1 IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

M. E. KULMANOV<sup>1</sup>, B. F. KERIMZHANOVA<sup>1</sup>, L. N. CHERNOUSOVA<sup>2</sup>, I. V. BOCHAROVA<sup>2</sup>, L. N. LEPEKHA<sup>2</sup>, A. I. ILIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, г. Москва

<sup>1</sup>Research Center of Anti-Infectious Medications, Almaty, Kazakhstan Republic

<sup>2</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, RF

В исследованиях *in vitro* установлен противотуберкулезный эффект лекарственного средства ФС-1 как в отношении чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, так и штамма *M. tuberculosis* MS-115 с множественной лекарственной устойчивостью.

Проведенные *in vivo* исследования на морских свинках, зараженных патогенной культурой туберкулеза человеческого вида (штамм H37Rv), показали, что ФС-1 оказывает выраженное противовоспалительное действие на течение экспериментального туберкулеза.

**Ключевые слова:** лекарственное средство ФС-1, противотуберкулезная активность, экспериментальный туберкулез.

*In vitro* studies have proved the anti-tuberculosis effect of FS-1 medication both against susceptible strain of *M. tuberculosis* H37Rv, and the strain of *M. tuberculosis* MS-115 with multiple drug resistance.

Conducted *in vivo* studies on guinea pigs infected with the pathogenic culture of human tuberculosis (strain of H37Rv), have shown that FS-1 provides expressed anti-inflammatory action on the course of experimental tuberculosis.

**Key words:** FS-1 medication, anti-tuberculosis action, experimental tuberculosis.

Выдающееся достижение XX в. – открытие стрептомицина (первого эффективного средства воздействия на возбудителя туберкулеза) – положило начало высокоэффективной противотуберкулезной химиотерапии [1]. Однако микобактерии туберкулеза (МБТ) использовали все ресурсы своего генома для повышения вирулентности, изменения антигенной структуры, а также распространения в своих популяциях лекарственно-устойчивых и мультирезистентных форм [2]. И в настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наблюдается самая большая за всю историю человечества пандемия туберкулеза [3].

Одной из основных причин увеличения числа больных туберкулезом является широкое распространение возбудителя, устойчивого к противотуберкулезным препаратам. Наиболее опасными в клиническом и эпидемическом плане являются штаммы с полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам.

Распространенность мультирезистентных (особая категория полирезистентных штаммов, характеризующаяся обязательной устойчивостью одновременно к изониазиду и рифамицину независимо от лекарственной устойчивости к другим препаратам) форм в среднем среди новых случаев туберкулеза в регионе составила 15 и 47,1% среди ранее леченных случаев. Среди случаев туберкулеза с множественной лекар-

ственной устойчивостью (МЛУ) было выявлено 9,1% случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [4]. В Казахстане выявлены высокие показатели лабораторно подтвержденных случаев МЛУ-ТБ среди новых зарегистрированных случаев – 1 864, или 13,68%, а среди ранее леченных – 5 744, или 72,76% [5].

С 2007 г. отмечалось постепенное снижение показателя успешного лечения впервые выявленных и ранее леченных больных, который сократился до 66,1 и 46,5% соответственно. Снижение показателя успешного лечения связано главным образом с бременем МЛУ-ТБ. Расчетное число смертности от туберкулеза в 91-99% случаев связано с МЛУ МБТ.

Успех на пути к элиминации туберкулеза был оценен ВОЗ по нескольким показателям. Один из которых – наличие стратегии для внедрения и реализации новых средств борьбы с туберкулезом. Только 7 из 24 стран сообщили о наличии такой стратегии [4].

В число таких стран может войти и Казахстан. Основным стратегическим направлением деятельности Научного центра является разработка новых противоинфекционных препаратов, положенная в основу государственной программы, утвержденной постановлением Правительства РК. В Научном центре противоинфекционных препаратов разработано новое лекарственное средство

ФС-1 для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы [5-7].

Работа посвящена изложению материалов по изучению противотуберкулезной активности нового лекарственного средства ФС-1 и его терапевтической эффективности на модели экспериментального туберкулеза у морских свинок, вызванного микобактериями человеческого вида.

### Материалы и методы

Объектом исследования служило лекарственное средство ФС-1.

Референтное вещество: противотуберкулезный препарат 1-го ряда – изониазид – чистая субстанция, Sigma.

В работе использовали чувствительный к противотуберкулезным препаратам музейный штамм *M. tuberculosis* H37Rv и штамм с МЛУ *M. tuberculosis* MS-115. Данный штамм проявляет устойчивость к препаратам 1-го ряда: рифамицину, изониазиду, стрептомицину, этамбутолу и пиразинамиду. Штаммы получены из музейной коллекции культур Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Российской академии медицинских наук.

Для воспроизведения экспериментальной модели легочного туберкулеза было использовано 50 самок морских свинок-альбиносов массой 340-360 г, полученных из центрального питомника РАМН «Крюково». Животные ранее не использовались в экспериментах. Содержались в одинаковых условиях с однотипным пищевым рационом.

Изучение противотуберкулезной активности ФС-1 в опытах *in vitro* проводили на автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson) по динамике роста культур микобактерий в обогащенной жидкости среде Middlebrook 7H10 в присутствии исследуемых концентраций ФС-1 (3 380; 1 840; 1 500; 780; 390; 200; 125; 100 мкг/мл) по сравнению с ростом этих штаммов на среде, не содержащей препарат (отрицательный контроль), а также на среде, содержащей изониазид в концентрации 0,1 мкг/мл (критическая концентрация для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* в жидкости среде Middlebrook 7H9). Исследование вели в трипликах. Детекция роста культур микобактерий проводилась каждый час с помощью программного обеспечения Epicenter (Becton Dickinson). Для контроля специфичности роста культуры микобактерий осуществляли визуальный осмотр положительных пробирок (прозрачность среды, наличие на дне пробирки зернистости или облака культуры), микроскопию мокроты, окрашенной по Цилю – Нельсену, и ДНК-идентификацию (ПЦР на IS6110).

Математическую обработку результатов и графическое представление числовых экспериментальных данных выполняли с помощью стандартного пакета статистических программ Microsoft Office Excel.

Терапевтическую эффективность ФС-1 изучали в эксперименте *in vivo* на морских свинках, зараженных взвесью культур *M. tuberculosis* H37Rv. При этом использовали аэробный метод заражения в аэрозольной камере GlasCol в дозе 150 КОЕ МТБ на легкое.

По истечении 14 дней после заражения провели забой 5 животных с целью подтверждения течения туберкулезного процесса. Затем животные были разделены случайным образом на 4 опытные группы по 10 морских свинок в каждой. Животные 1-й группы лечения не получали (группа отрицательного контроля). Животным 2-й группы вводили изониазид (группа положительного контроля). Животные 3-й группы получали исследуемый препарат ФС-1. Животные 4-й группы получали лечение ФС-1 в сочетании с изониазидом. Животные 5-й группы в количестве 5 голов были интактными. Лечение животных опытных групп (2, 3, 4-й) начали на 15-й день после заражения.

Препараты вводили внутрижелудочно (*per os*) ежедневно, кроме выходных, в течение 2 мес., т. е. животные всего получали препараты в течение 44 дней. В группе животных, получавших комбинированное лечение, – ФС-1 с изониазидом, последний вводили животным через 30 мин после дачи ФС-1. Через 1 мес. после инфицирования в каждой группе вывели из эксперимента по 1 морской свинке для макроскопического анализа процесса инфицирования и лечения. Через 2,5 мес. после начала эксперимента все животные 5 групп были подвергнуты эвтаназии и патолого-анатомическому вскрытию.

Патолого-анатомические исследования органов морских свинок проводили путем визуального послеубойного осмотра. Для гистологических исследований кусочки легкого экспериментальных животных фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Высущенные после фиксации кусочки отмывали в проточной воде, затем производили заливку в парафин. При помощи микротома получали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Для определения количества микобактерий в легких зараженных животных орган гомогенизировали в 20 мл физиологического раствора, готовили серию десятикратных разведений исходной суспензии в физиологическом растворе и 50 мкл каждого разведения помещали на чашку Петри, покрытую агаром Дюбо. Инкубацию посевов осуществляли 18-20 дней при  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , после чего подсчитывали число колоний на чашке и определяли количество КОЕ микобактерий в легких.

Критериями оценки действия препарата на туберкулезное воспаление были пораженность внутренних органов, высеваемость МБТ из легких и их гистологическая картина.

Исследования проведены на базе лаборатории микробиологии Центрального научно-исследова-

тельского института туберкулеза Российской академии медицинских наук.

## Результаты исследования

Антибактериальное действие препарата ФС-1 изучали по динамике роста культур микобактерий штаммов *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* MS-115 в обогащенной жидкой среде Middlebrook 7H10 в присутствии исследуемых концентраций ФС-1 в течение 42 дней. Результаты исследования противотуберкулезной активности ФС-1 представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что препарат ФС-1 проявляет противотуберкулезную активность в отношении музейного чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, подавляя размножение микобактерий в концентрациях от 3380 до 390 мкг/мл включительно. В этих же концентрациях исследуемый препарат ФС-1 проявляет бактерицидную активность и в отношении штамма с МЛУ *M. tuberculosis* MS-115, тогда как изониазид не подавляет рост данной культуры.

На рис. 1 представлена кривая роста культуры *M. tuberculosis* H37Rv, полученная на Bactec MGIT 960. Установлено, что на протяжении всего срока регистрации (42 сут) наблюдалось полное подавление размножения микобактерий в концентрациях от 3380 до 390 мкг/мл включительно. В остальных тестируемых концентрациях рост

культуры начинался с 5,71 до 5,96 сут, на плато кризиса роста выходила с 11,54 до 11,87 сут.

В контроле без препарата *M. tuberculosis* H37Rv, экспонировавшаяся со средой, дала рост на 6-е сут. Кривая роста имела классический сигмоидный вид и состояла из трех фаз – фаза скрытого роста (до 6 сут), экспоненциальной (фаза активного деления клеток микобактерий) – с 6 по 12,33 сут и стационарной фазы, когда количество клеток в культуре не увеличивалось – с 12,33 сут до даты окончания эксперимента.

Культивирование *M. tuberculosis* H37Rv на среде с контролльным препаратом изониазидом 0,1 мкг/мл показало, что изониазид подавлял деление клеток микобактерий на протяжении всего срока эксперимента.

Для наглядности результаты исследования бактерицидной активности ФС-1 в отношении *M. tuberculosis* H37Rv приведены в табл. 2.

На рис. 2 представлена кривая роста культуры *M. tuberculosis* MS-115 с МЛУ, полученная с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT 960. Установлено полное подавление размножения микобактерий *M. tuberculosis* MS-115 в концентрациях от 3380 до 390 мкг/мл на протяжении всего срока регистрации.

В остальных тестируемых концентрациях рост культуры *M. tuberculosis* MS-115 начался с 6,38 до 6,83 сут, на плато кривая роста выходила с 12,46 до 13,04 сут.

Культура *M. tuberculosis* MS-115, экспонированная со средой без добавления препаратов, дала рост на 6,5 сут. Кривая роста имела классический сигмоидный вид и состояла из трех фаз – фаза скрытого роста (до 6,5 сут), экспоненциальной (лог-фаза, или фаза активного деления клеток микобактерий) – с 6,5 по 12,96 сут и стационарной фазы, когда количество клеток в культуре не увеличивалось, – с 12,96 сут до даты окончания эксперимента.

Культивирование МЛУ-штамма *M. tuberculosis* MS-115 на среде с контролльным препаратом изониазидом 0,1 мкг/мл показало, что изониазид не подавлял деление микобактерий и рост культуры начался на 6,42 сут. Начало выхода на плато фиксировалось на 12,71 сут.

Полученные в экспериментах результаты исследования представлены в табл. 3.

Таким образом, изучение противотуберкулезной активности ФС-1 по данным культивирования штаммов МБТ в автоматизированной системе Bactec

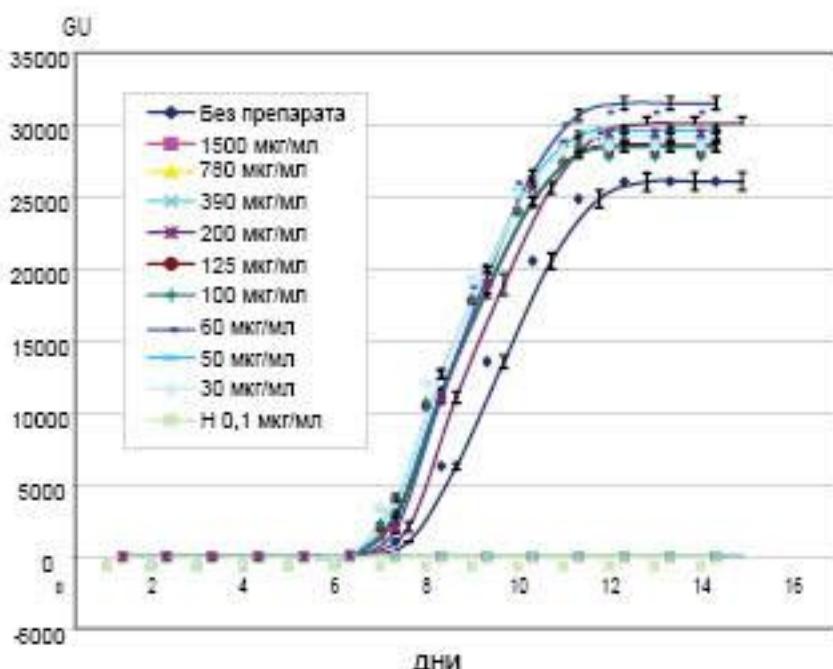


Рис. 1. Кривая роста *M. tuberculosis* H37Rv на Bactec MGIT 960 (контрольные и тестируемые образцы)  
Примечание: GU – ростовые единицы, Н – изониазид

Таблица 1

### Противотуберкулезная активность ФС-1

Штамм	Концентрация ФС-1, мкг/мл								Изониазид 0,1 мкг/мл	NC
	3380	1840	1500	780	390	200	125	100		
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
<i>M. tuberculosis</i> MS-115	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

Примечание: «NC» – отрицательный контроль, «+» наличие роста, «-» отсутствие роста

Таблица 2

Анализ результатов исследований бактерицидной активности ФС-1 в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv

Препарат – концентрация, мкг/мл	Начало роста, сут	Начало плато, сут	Продолжительность фазы активного деления, сут
Без препарата	6,00	12,33	6,33
Изониазид – 0,1			Нет роста
ФС-1 – 3380			Нет роста
ФС-1 – 1840			Нет роста
ФС-1 – 1500			Нет роста
ФС-1 – 780			Нет роста
ФС-1 – 390			Нет роста
ФС-1 – 200	5,96	11,83	5,87
ФС-1 – 125	5,92	11,75	5,83
ФС-1 – 100	5,88	11,67	5,79
ФС-1 – 60	5,88	11,83	5,95
ФС-1 – 50	5,75	11,58	5,83
ФС-1 – 30	5,71	11,54	5,83

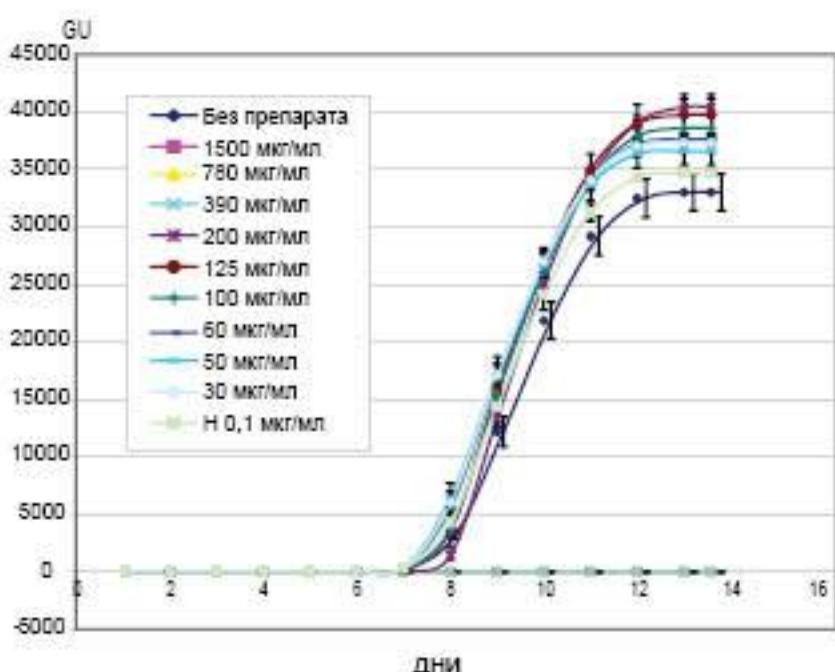


Рис. 2. Кривая роста *M. tuberculosis* MS-115 на Bactec MGIT 960 (контрольные и тестируемые образцы)  
Примечание: GU – ростовые единицы, Н – изониазид

MGIT 960 показало, что новое лекарственное средство ФС-1 обладает выраженной бактерицидной активностью в равной степени как в отношении чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, так и в отношении МЛУ *M. tuberculosis* MS-115 в концентрациях от 3 380 до 390 мкг/мл на протяжении всего срока исследования (42 сут). При этом в контрольных пробирках с изониазидом наличие роста культур *M. tuberculosis* MS-115 фиксировалось с 6-х сут.

Терапевтическую эффективность применения препарата ФС-1 изучали на модели экспериментального туберкулеза в организме морских свинок, вызванного путем аэрогенного заражения микобактериями штамма *M. tuberculosis* H37Rv. Эффективность лечения определяли по следующим критериям: пораженности внутренних органов, высеиваемости МБТ из патологического материала и гистологических исследований срезов последних.

Лечение животных опытных групп (2, 3, 4-й) начали на 15-й день после заражения. Препараты вводили перорально, предварительно растворив их в воде. Животным 4-й группы изониазид вводили через 30 мин после введения ФС-1.

Через 1 мес. после инфицирования провели диагностический забой морских свинок из каждой экспериментальной группы для контроля процесса заражения и лечения. Данные представлены на рис. 3-6. При этом у животного контрольной группы (рис. 4) на вскрытии установлено поражение всех долей легких с множественными выпуклыми сероватыми узелками различных размеров, в отдельных местах сливающихся между собой, которые занимают больше половины поверхности легкого. Данный орган увеличен в объеме. Единичные мелкие сероватые очажки отмечены в печени и селезенке с увеличением органов в объеме с несколько притупленными краями. В то же время у животного, получавшего лечение ФС-1, легкое не увеличено в объеме, края долей непротупленные, хотя отмечены единичные мелкие, прозрачные, невыпуклые очажки, как показано на рис. 5. Следует отметить, что печень и селезенка у данной морской свинки тоже не увеличены, без видимых изменений.

У животного, получавшего лечение изониазидом совместно с ФС-1, отмечено, что органы (легкое, печень и селезенка) не увеличены в объеме, паренхима органов мягкая. Видимые очаги туберкулезного поражения отсутствуют, как показано на рис. 6.

Через 2 мес. после начала лечения животных всех групп выводили из эксперимента с помощью глубокого наркоза, используя тиопентал натрия, для патолого-анатомических, микробиологических и гистологических исследований внутренних органов.

Согласно данным табл. 4, количество высеваемых микобактерий из ткани легкого контрольной группы морских свинок было почти в 100 раз больше,

Таблица 3

Анализ результатов исследований бактерицидной активности ФС-1 в отношении штамма *M. tuberculosis* MS-115

Препарат – концентрация, мкг/мл	Начало роста, сут	Начало плато, сут	Продолжительность фазы активного деления, сут
Без препарата	6,5	12,96	6,46
Изониазид 0,1	6,42	12,71	6,29
ФС-1 – 3380		Нет роста	
ФС-1 – 1840		Нет роста	
ФС-1 – 1500		Нет роста	
ФС-1 – 780		Нет роста	
ФС-1 – 390		Нет роста	
ФС-1 – 200	6,83	13,04	6,21
ФС-1 – 125	6,63	12,79	6,16
ФС-1 – 100	6,63	12,79	6,16
ФС-1 – 60	6,46	12,58	6,12
ФС-1 – 50	6,38	12,46	6,08
ФС-1 – 30	6,42	12,54	6,12



Рис. 3. Легкое морской свинки интактной группы



Рис. 4. Легкое, печень и селезенка морской свинки контрольной группы через месяц после заражения



Рис. 5. Легкое морской свинки из группы, получавшей монотерапию ФС-1, через месяц после заражения (22 введения препарата)



Рис. 6. Легкое, печень и селезенка морской свинки, получавшей лечение изониазидом и ФС-1 в течение месяца (22 введения препаратов)

чем у животных, получавших монотерапию ФС-1. У животных, получавших изониазид и изониазид совместно с ФС-1, количество высеваемых мико-

бактерий в легком обнаружено на 5 порядков меньше. Количество КОЕ микобактерий у животных, получавших совместную терапию изониазидом

Таблица 4

Число высеваемых КОЕ *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* из легких морских свинок через 2 мес. после заражения в дозе 150 КОЕ на легкое

Группа животных	КОЕ на легкое ( $M \pm m$ )
Контрольные животные	$(8,50 \pm 0,22) \times 10^9$
Животные, получавшие ФС-1	$(3,40 \pm 0,74) \times 10^7$
Животные, получавшие изониазид	$(5,40 \pm 0,54) \times 10^4$
Животные, получавшие изониазид + ФС-1	$(1,40 \pm 0,81) \times 10^4$

и ФС-1, было в 5 раз меньше, нежели в группе, получавшей только изониазид. Наглядно, результаты представлены на рис. 7.

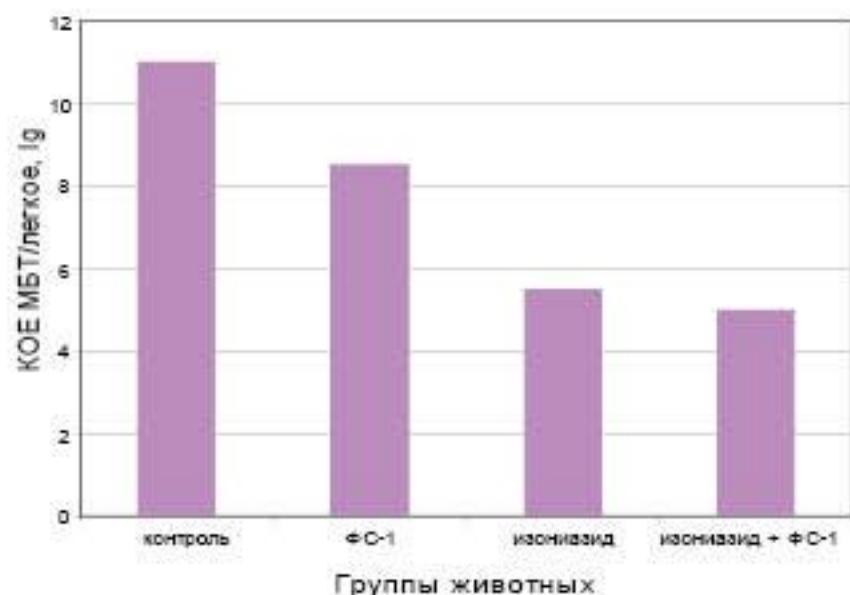


Рис. 7. Сравнительные значения количества КОЕ МБТ в легких инфицированных морских свинок через 2 мес. после начала лечения

В результате проведенных гистологических исследований установлено, что у морских свинок контрольной группы через 2,5 мес. после аэрогенного заражения в легких имеются множественные очаги казеозного некроза разных размеров, окруженные специфической грануляционной тканью, ограниченной по периферии тонкой фиброзной капсулой (рис. 8). Очаги отличаются по величине и располагаются преимущественно перибронхиально. Стенки бронхов всех генераций утолщены за счет отека, инфильтрации клеточными элементами воспаления; просветы сужены, содержат клетки слущенного эпителия и нейтрофильные лейкоциты (НЛ). Помимо характерных для туберкулезного воспаления очагов казеоза, в легких нелеченых животных имеются обширные, сливающиеся между собой клеточные инфильтраты со значительным количеством НЛ. Они окружают очаги казеоза или располагаются самостоятельно, главным образом периваскулярно и значительно реже – перибронхиально. В составе инфильтратов определяются плотные скопления лимфоцитов; кроме того, имеются отдельно лежащие лимфонодули. Помимо отмеченных изменений, обращают внимание участки внутриальвеолярного отека, кровоизлияния, зоны дистелектаза. Легочная ткань у таких животных сохраняет воздушность не более чем на 30-35% площади среза. Межальвеолярные перегородки значительно утолщены за счет кровенаполнения, отека, обширной инфильтрации моно- и полинуклеарами. Кровеносные сосуды с признаками стаза, в просветах определяются НЛ.

У зараженных морских свинок (3-й группы), получавших монотерапию ФС-1, гистологическими исследованиями установлено наличие единичных плотных казеозных очагов малых размеров (рис. 9). Более того, в отличие от контрольной группы, на срезах в легких у морских свинок данной группы заметно сокращена площадь инфильтративных изменений, благодаря чему участки воздушной паренхимы составляют до 50-60% площади среза. Определяются небольшие клеточные инфильтраты, содержащие НЛ. Вокруг бронхов формируется рыхлая соединительная ткань, много лимфонодулей. В меньшей степени, чем в группе у контрольных животных, утолщены межальвеолярные перегородки.

У инфицированных животных, получавших изониазид в течение эксперимента, в легких очаги казеоза или другие признаки туберкулезного воспаления не выявлены, легочная паренхима имеет наиболее близкое к норме гистологическое строение (рис. 10), сохраняет воздушность до 90-95% площади среза. Небольшие периваскулярные или перибронхиальные рыхлые инфильтраты с преобладанием мононуклеаров, небольшим числом НЛ, без микронекрозов, сохраняются у отдельных животных. Межальвеолярные перегородки несколько утолщены за счет умеренной инфильтрации

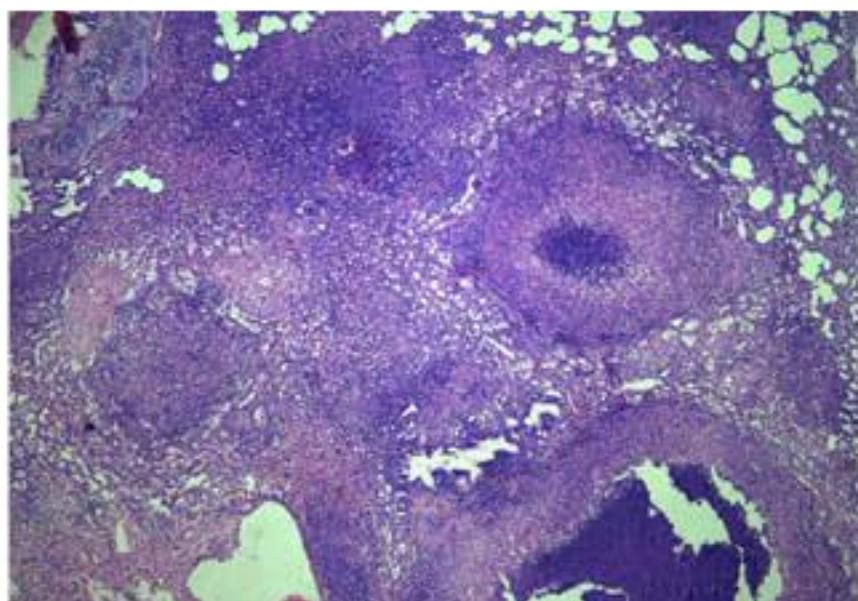


Рис. 8. Участок легкого морской свинки контрольной группы с очагами казеозного некроза через 2 мес. после аэрогенного заражения

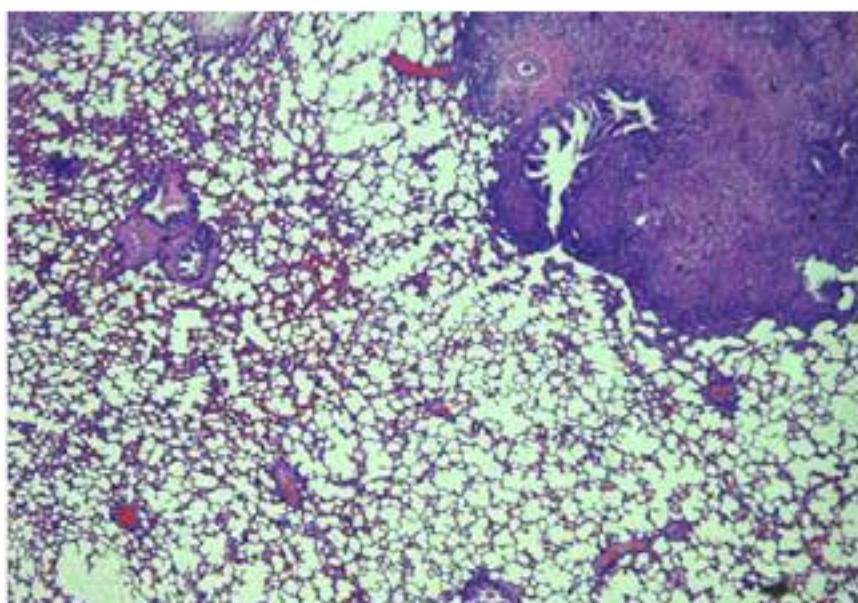


Рис. 9. Участок легкого зараженной морской свинки, получавшей терапию препаратом ФС-1 в течение 2 мес. (44 введения препарата)

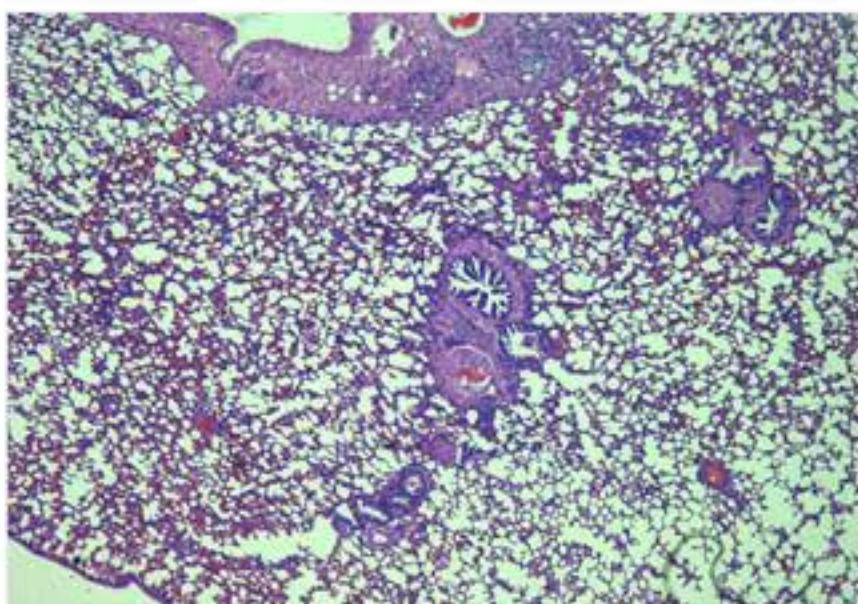


Рис. 10. Участок легкого инфицированных морских свинок, получавших изониазид в течение 2 мес. (44 введения препарата)

мононуклеарами с примесью НЛ. Кровенаполнение менее выражено, чем в других группах.

У инфицированных морских свинок, получавших комплексную терапию ФС-1 и изониазидом, гистологическое строение паренхиматозных органов нормальное (рис. 11). Признаки туберкулезного воспаления не выявлены. Так, легочная паренхима имеет нормальное гистологическое строение, сохраняет воздушность до 90-95% площади среза. У отдельных животных межальвеолярные перегородки полнокровны, инфильтрированы мононуклеарами, среди которых определяются единичные эозинофильные лейкоциты. Имеются небольшие участки кровоизлияний. В печени и селезенке макрофагальные элементы образуют заметные периваскулярные скопления, в составе которых определяются клетки крови.

Таким образом, проведенные *in vivo* исследования показали, что через 2,5 мес. в организме аэро-генно зараженных контрольных животных за счет микобактериальной диссеминации развился прогрессирующий туберкулезный процесс во всех паренхиматозных органах.

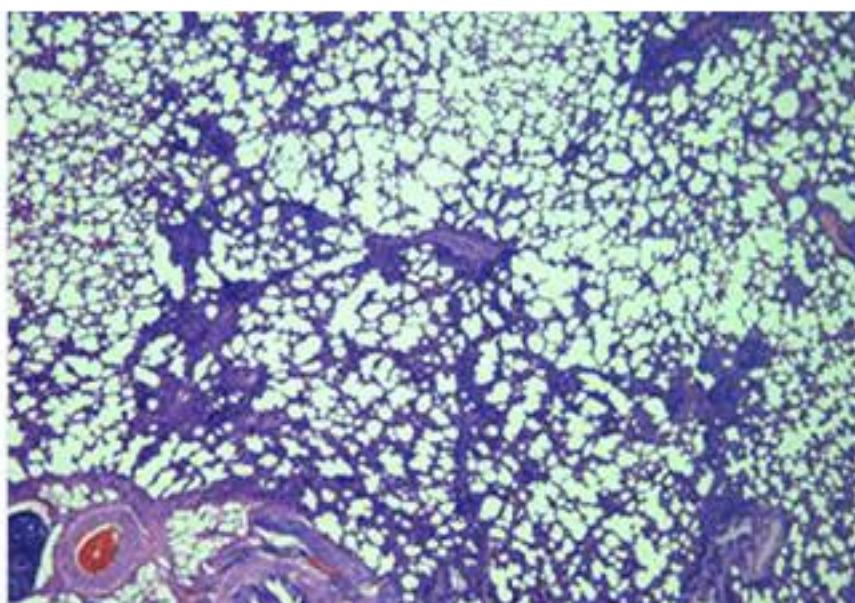


Рис. 11. Участок легкого инфицированных морских свинок, получавших совместную терапию изониазидом и ФС-1 в течение 2 месяцев (44 введения препарата)

У животных, получавших новый препарат ФС-1 в течение чуть более 40 дней *per os*, установлена выраженная терапевтическая эффективность. Данный препарат препятствует развитию туберкулезного воспаления в паренхиматозных органах и способствует восстановлению их функции, повышая воздушность легочной паренхимы более чем в 2 раза.

В сочетании с изониазидом лекарственный препарат ФС-1 сохраняет свое действие и при этом вызывает более заметное, чем при монотерапии, повышение проницаемости микроциркуляторного русла.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Коровкин В. С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Мед. новости. – 2003. – № 9. – С. 8-13.
- Прозоров А. А., Федорова И. А., Беккер О. Б. и др. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 885-908.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization. – 2013. – 289 p.

#### REFERENCES

1. Korovkin VS. Molecular basics of drug resistance in tuberculous mycobacteria. Med. Novosti. 2003, no. 9, pp. 8-13. (In Russ.)
2. Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B. et al. Virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis*: genetic monitoring, new concepts. Genetika, 2014, vol. 50, no. 8, pp. 885-908. (In Russ.)
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013, World Health Organization. 2013, 289 p.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кулманов Мурат Есенгалиевич

АО «Научный центр противоинфекционных препаратов»,  
доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК,  
050060, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 75А.  
Тел./факс: 8 (727) 266-52-29; 8 (727) 266-38-78.  
E-mail: kbf19@mail.ru

Поступила 13.07.2015