

Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии

Л.Н.Черноусова¹, С.Н.Андреевская¹, Т.Г.Смирнова¹,
Е.Е.Ларионова¹, О.И.Ивахненко², Е.А.Новоселова², Н.А.Шевкун²

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Российская Федерация;

²ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Москва, Российская Федерация

Обзор посвящен вопросам диагностики и терапии туберкулеза, вызываемого штаммами с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Описаны основные применяемые в России технологии ускоренной диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, основанные на выявлении точечных мутаций в геноме. Приводятся сведения о разработке новых противотуберкулезных препаратов, представляющих собой как модификации существующих препаратов, так и новые классы лекарственных средств, эффективных в отношении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Большое внимание в обзоре уделено отечественным разработкам диагностических тест-систем и новых противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез с множественной/широкой лекарственной устойчивостью, молекулярно-генетические методы диагностики, противотуберкулезные препараты

Для цитирования: Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Ивахненко О.И., Новоселова Е.А., Шевкун Н.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии. Бактериология. 2017; 2(1): 25–34. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-1-25-34

Drug-resistant tuberculosis: the prospects for accelerated diagnostics and chemotherapy

L.N.Chernousova¹, S.N.Andreevskaya¹, T.G.Smirnova¹,
E.E.Larionova¹, O.I.Ivakhnenko², E.A.Novoselova², N.A.Shevkun²

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation;

²NEARMEDIC PLUS LLC, Moscow, Russian Federation

The review summarizes trends in the diagnostic and treatment of M/XDR-TB. The review describes the main accelerated drug-susceptibility testing technologies, based on the identification of point mutations in the genome of *Mycobacterium tuberculosis*. Data on the development of new anti-TB drugs are presented: modifications of existing drugs and new classes effective against drug-resistant forms of tuberculosis. A special attention was given to development of molecular genetic test systems for diagnosis and antibiotic resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* and new anti-TB drugs in Russia.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multi- or extensively drug-resistant TB, molecular genetic methods, anti-tuberculosis drugs

For citation: Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E., Ivakhnenko O.I., Novoselova E.A., Shevkun N.A. Drug-resistant tuberculosis: the prospects for accelerated diagnostics and chemotherapy. Bacteriology. 2017; 2(1): 25–34. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2017-1-25-34

Наиболее значимой проблемой для противотуберкулезной службы Российской Федерации (РФ) является туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, ШЛУ ТБ). По оценкам ВОЗ, на долю РФ, вместе с Китаем и Индией, приходится более половины случаев МЛУ ТБ в мире [1]. В России за период 2004–2014 гг. на фоне снижения заболеваемости (с 83,3 до 59,5 случаев

на 100 тыс. населения) и распространенности ТБ (с 218,3 до 137,3 случаев на 100 тыс. населения), распространенность МЛУ ТБ за этот же период возросла почти в 2 раза (с 14,2 до 24,8 на 100 тыс. населения) [2, 3].

По данным ВОЗ, РФ входит в число стран, в которых, помимо МЛУ ТБ, распространен и ШЛУ ТБ, при котором возбудитель устойчив, кроме изониазида и рифампицина, к лю-

Для корреспонденции:

Черноусова Лариса Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Телефон: (499) 785-9091

E-mail: lchernousova@mail.ru

Статья поступила 17.11.2016 г., принята к печати 15.03.2017 г.

For correspondence:

Larisa N. Chernousova, Sc.D., Professor, Head of the Microbiology department Central TB Research Institute

Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation

Phone: (499) 785-9091

E-mail: lchernousova@mail.ru

The article was received 17.11.2016, accepted for publication 15.03.2017

бому препарату из группы фторхинолонов и к одному из инъекционных препаратов (амикацину/канамицину и/или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП). Исходя из данных ежегодного государственного статистического наблюдения (форма №33 «Сведения о больных туберкулезом») и учитывая, что, по оценкам ВОЗ, распространенность ШЛУ ТБ составляет 9,6% от контингента пациентов с МЛУ ТБ [1], были получены расчетные данные по числу случаев ШЛУ ТБ в РФ, позволяющие оценить динамику распространенности этой формы ТБ в РФ. Было показано, что за период с 2009 по 2013 гг. число случаев с ШЛУ ТБ увеличилось с 2786 до 3339, то есть за 5 лет возросло почти на 20%. Таким образом, можно констатировать эпидемический характер распространения лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБ в РФ. Согласно оценкам ВОЗ, во всем мире в 2013 г. МЛУ ТБ был выявлен среди 3,5% новых и 20,5% ранее леченых случаев ТБ. Таким образом, в 2013 г. развитие МЛУ ТБ было выявлено примерно у 480 тыс. человек. В среднем, примерно у 9,0% пациентов с МЛУ ТБ был выявлен ШЛУ ТБ [1].

Основными причинами роста ЛУ ТБ, с клинической точки зрения, являются поздняя диагностика лекарственной устойчивости возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, использование некачественных противотуберкулезных препаратов, а также перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата и несоблюдение сроков химиотерапии [4].

Серьезной проблемой для фтизиатрической службы РФ также являются дефекты этиологической диагностики: только у четверти впервые выявленных бактериовыделителей, вследствие плохой оснащенности лабораторий, наличие МБТ в диагностическом материале было определено культуральным методом, что означает, что у 3/4 впервые выявленных бактериовыделителей отсутствует возможность определения лекарственной чувствительности возбудителя, и, следовательно, таких пациентов лечат без определения чувствительности к ПТП [5]. Эмпирическое назначение стандартной комбинации химиопрепаратов первого ряда в случае первичной МЛУ приводит к усилению резистентности и ее более широкому распространению [6].

Распространение МБТ с М/ШЛУ существенно снижает эффективность противотуберкулезной терапии, способствует увеличению показателей смертности от ТБ и увеличивает социально-экономическое бремя как для системы здравоохранения, так и для государства в целом. Лечение пациентов с МЛУ ТБ проводится комбинацией из 6 ПТП не менее 3 мес в интенсивной фазе лечения и не менее 12 мес в фазе продолжения, при этом эффективность терапии МЛУ ТБ в РФ составляет приблизительно 37% (47,5% в мире), а затраты на фармакотерапию в расчете на одного пациента в среднем составляют 440 тыс. руб. (для сравнения – затраты на лечение одного пациента с чувствительным ТБ – 2745 руб., а эффективность лечения 69% (86% в мире)) [7–9]. С одной стороны, возможности терапии пациентов с ШЛУ ТБ еще более ограничены вследствие отсутствия альтернатив для составления эффективных схем лечения. С другой стороны, лечение ШЛУ ТБ сопряжено с высокой стоимостью курса лечения: в расчете на одного пациента в среднем затраты на противотуберкулезную

терапию достигают 1,8 млн руб. [8]. Все это приводит к низкой эффективности терапии (26%) и высокому уровню смертности (около 20%) [7].

По данным ЦНИИОИЗ, при условии сохранения существующей тенденции заболеваемости и смертности от ТБ до 2020 г. потери ВВП страны составят не менее 3,5 млрд долларов. По мнению экспертного сообщества, глобальную эпидемию М/ШЛУ ТБ можно остановить только с использованием системного подхода, направленного на совершенствование выявления и терапии этих форм туберкулеза [10].

Таким образом, на фоне глобальной эпидемии М/ШЛУ ТБ необходима как оптимизация диагностики ЛУ ТБ и раннее назначение курса контролируемой химиотерапии, подобранного исходя из лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя, так и включение в курс химиотерапии новых ПТП, эффективных в отношении М/ШЛУ ТБ [6, 8, 11].

Технологии диагностики лекарственной чувствительности МБТ в РФ

Разработка и внедрение перспективных технологий для ускоренной диагностики ТБ и определения ЛЧ возбудителя крайне важны для обеспечения высокоэффективного лечения, основанного на подборе персонализированных режимов химиотерапии. Одним из наиболее перспективных и востребованных направлений в развитии лабораторной диагностики ТБ, которое поддерживается ВОЗ, Глобальной лабораторной инициативой и Европейской лабораторной инициативой, является использование молекулярно-генетических методов (МГМ) [12].

Применение для диагностики туберкулеза метода ПЦР позволяет в течение 1 рабочего дня (2–3 ч) установить наличие ДНК МБТ в диагностическом материале. Предпочтение отдается тест-системам с детекцией результата в режиме реального времени, которые практически полностью исключают риск контаминации образцов продуктами амплификации [13].

Определение ЛЧ с помощью МГМ основано на выявлении точечных мутаций в генах МБТ, ответственных за формирование лекарственной резистентности к ПТП. На основании принципа детекции мутаций тест-системы для определения ЛУ МБТ можно разделить на две группы:

- гибридационные технологии, основанные на связывании продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилированными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип или ДНК-стрип;
- технологии с использованием мультиплексной ПЦР, позволяющей использовать одновременно более одной пары праймеров для выявления нескольких альтераций.

Обе группы методов обладают сходной специфичностью при определении ЛУ к заявленным ПТП, но тест-системы, основанные на мультиплексной ПЦР, менее трудоемки по сравнению с гибридационными технологиями и характеризуются более высокой чувствительностью и низкой вероятностью контаминации.

Примером тест-системы на основе гибридационной технологии является «ТБ-биочип-1» (специфичность по рифампицину 95%, по изониазиду 80%) – разработка Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (ООО «БИОЧИП-ИМБ») [14, 15].

Второй тест-системой на основе гибридационной технологии, используемой в РФ для определения ЛЧ к препаратам первого ряда, является набор производства Hain Lifescience (Германия): Geno Type MTBDRplus (специфичность по рифампицину – 98%, изониазиду – 92%) [16].

К недостаткам гибридационных технологий можно отнести наличие этапа гибридации, длящегося от 2 до 18 ч, а также высокую степень риска возникновения контаминации, т.к. для нанесения на матрицу используются продукты амплификации [14, 16].

Наиболее перспективным методом определения генотипической ЛУ является мультиплексная ПЦР в режиме реального времени. Преимуществом данного метода перед описанными выше технологиями является отсутствие этапа гибридации и оценка результатов в режиме реального времени, что позволяет снизить возможность контаминации. Примером таких тест-систем может служить GeneXpert MTB/RIF (Ceipheid, США). Однако данная тест-система определяет устойчивость только к рифампицину (специфичность 90% [17]) и характеризуется очень высокой стоимостью анализа.

Из российских ПЦР тест-систем для определения МЛУ можно отметить «Амплитуб-МЛУ-РВ» производства ЗАО «Синтол» (специфичность по рифампицину и изониазиду около 94%) [18, 19].

В настоящее время завершается регистрация новой мультиплексной тест-системы «Полипроб ЛУ ТБ-1» (специфичность по рифампицину 98,9%, по изониазиду – 95,4%) совместной разработки ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» и ООО «Энджентикс». В отличие от аналогов, у «Полипроб ЛУ ТБ-1» отсутствует этап, на котором с целью повышения чувствительности реакции в течение нескольких циклов происходит амплификация целевых последовательностей, и последующая реакция ПЦР идет с использованием этих продуктов. Это позволяет снизить риск контаминации.

В связи с ростом встречаемости преШЛУ и ШЛУ МТБ в популяции все актуальнее становится возможность определения ЛУ к препаратам терапии второго ряда (фторхинолоны, аминогликозиды, циклические пептиды). Имеющиеся в настоящее время диагностические системы для определения ШЛУ МТБ относятся к гибридационным. Это «ТБ-биочип-2» (фторхинолоны) и «ТБ-тест» (рифампицин, изониазид, этамбутол, аминогликозиды, циклические пептиды) производства ООО «БИОЧИП-ИМБ» и GenoTypeMTBDRsl производства Hain Lifescience (Германия) (специфичность по фторхинолонам, этамбутолу и аминогликозидам/циклическим пептидам более 81%) [20–24].

В настоящий момент на рынке диагностических ПЦР-систем отсутствуют наборы, позволяющие выявить ШЛУ возбудителя в режиме реального времени. Но необходимо отметить, что две тест-системы отечественного производства находятся в процессе получения регистрационных удостоверений. Это «Амплитуб-FQ-РВ» производства ЗАО «Синтол» (только к фторхинолонам) и «Полипроб ЛУ ТБ-2» производства ООО «Энджентикс» (ЛУ/ЛЧ к фторхинолонам, амикацину/канамицину, капреомицину).

Необходимо отметить, что определение МГМ ЛУ возбудителя является первоначальным этапом обследования больного, т.к. позволяет быстро и достоверно выявлять ЛУ к рифампицину, изониазиду и основным препаратам второго

ряда, что дает возможность отделять поток больных М/ШЛУ туберкулезом на этапе поступления в стационар. Для более полной диагностики необходимо применение культуральных методов, т.к. молекулярно-генетические тест-системы определения ЛУ в настоящее время разработаны не для всех ПТП, и диагностическая чувствительность их в некоторых случаях недостаточна для назначения корректного режима лечения.

Новые препараты для лечения М/ШЛУ ТБ

Предложенные еще в середине прошлого века ПТП первого ряда практически исчерпали свои возможности в условиях нарастающей эпидемии М/ШЛУ ТБ. Отсутствие эффективных схем химиотерапии приводит к тому, что более чем в 50% случаев терапия этих форм ТБ оказывается неэффективной. Вследствие этого возрастает необходимость разработки новых режимов химиотерапии с ПТП, действующими на новые мишени в микобактериальной клетке, что позволит избежать возникновения перекрестной резистентности.

В 2014 г. ВОЗ был издан «Сопутствующий справочник руководства по программному ведению ТБ с ЛУ», где, помимо традиционных ПТП, при лечении М/ШЛУ ТБ рекомендуется применять ряд новых соединений, которые можно разделить на 3 группы: модификации существующих ПТП (рифабутин, рифапентин, гатифлоксацин, моксифлоксацин), известные классы антибактериальных соединений и их модификации, активные в отношении МБТ (клоfazимин, линезолид, деламанид) и ПТП с принципиально новым механизмом действия (бедаквилин) [25].

Модификации существующих ПТП

К модификациям существующих ПТП относятся производные рифампицина – рифабутин и рифапентин, которые обладают более высокой активностью в отношении МБТ в сравнении с рифампицином, имеют более длительный период полувыведения и лучше проникают в ткани [26, 27]. Новое производное рифампицина – рифалазил (Rifalazil) в экспериментах *in vitro* показал наибольшую из класса активность в отношении МБТ, которая в 100 раз превышает активность рифампицина, а также большую эффективность при проведении 2-й фазы клинических испытаний [28].

Для лечения МЛУ ТБ используются препараты из группы фторхинолонов [29, 30]. Для последних генераций применяемых в клинической практике фторхинолонов (гатифлоксацин и моксифлоксацин) была показана более высокая активность в отношении МБТ и улучшенная фармакокинетика по сравнению с предшественниками (офлоксацином и левофлоксацином) [31].

Известные классы антимикобактериальных соединений и их модификации, активные в отношении МБТ

В безальтернативных случаях при лечении ШЛУ ТБ в составе комбинированной терапии применяют противолепрозное средство клоfazимин [32, 33]. Препарат обладает высокой стерилизующей активностью и демонстрирует синергический эффект при действии в комбинации с ПТП в модели мышинного ТБ, а также характеризуется низкой частотой развития устойчивости [32]. Однако, несмотря на его эффек-

тивность против МБТ, клофазимин имеет низкую растворимость, помимо этого, для препарата характерен крайне длительный период полувыведения, что ведет к чрезмерной кумуляции в тканях и последующим побочным эффектам, включая выраженное обесцвечивание кожи. В настоящее время на этапе доклинических исследований находится производное клофазимина – ТВ1-166 с улучшенными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами [34].

Антибиотик линезолид (класс оксазолидиноны) рекомендован к использованию при ШЛУ ТБ и МЛУ ТБ с устойчивостью к фторхинолонам. Его включение в схему терапии приводит к повышению частоты успешных исходов лечения. Так, при добавлении линезолида к схеме лечения ШЛУ ТБ, оказавшейся неэффективной, через 6 мес после начала приема линезолида у 87% пациентов происходило абациллирование мокроты по данным культуральных методов исследования [35, 36]. Особенности фармакокинетики линезолида, такие как высокая биодоступность при оральном введении и хорошее распределение в жидкости эпителиальной выстилки легких, дают основание предположить, что этот класс препаратов способен проникать в труднодоступные толстостенные полости легких и поражения, где обычно располагаются МБТ [37].

Модификация оксазолидинонов привела к появлению новых структур (PNU-100480 – сутезолид и AZD-5847) с повышенной активностью в отношении МБТ [36, 38, 39]. Эти кандидаты проходят в настоящее время II фазу клинических испытаний, в ходе которых, помимо противотуберкулезной активности, изучают преодоление проблем токсичности линезолида, тромбоцитопению, миелосупрессию и нейропатии, наблюдающиеся у пациентов при длительном лечении [40].

Среди перспективных разработок новых ПТП следует также отметить соединение SQ-109 (аналог этамбутола), находящееся на стадии II фазы клинических исследований у пациентов с МЛУ ТБ. По данным экспериментов, препарат обладает высокой эффективностью в отношении ЛЧ и ЛУ ТБ, а также в отношении медленно вегетирующих форм и имеет очень низкие показатели возникновения спонтанной ЛУ, обладает хорошей безопасностью и переносимостью, имеет синергетический эффект при одновременном применении с другими ПТП [41, 42]. Соединение не обладает перекрестной резистентностью с этамбутолом вследствие многокомпонентного механизма действия.

К новым производным класса нитроимидазолов, традиционно используемых для лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями, и паразитарных инфекций, относится деламанид (OPC-67683). В комбинации с другими ПТП препарат показал хорошую переносимость и высокую эффективность [43]. Еще одно производное нитроимидазолов – претоманид (PA-824) проходит клинические испытания в составе новых режимов химиотерапии, призванных сократить сроки лечения МЛУ ТБ до 4 (претоманид – моксифлоксацин – пипразинамид, III фаза клинических испытаний [44, 45]) или до 3 мес (бедаквилин – претоманид – пипразинамид, II фаза клинических испытаний [46]). Ожидаемое сокращение продолжительности курса терапии связано с уникальным механизмом действия нитроимидазолов, имитирующим стратегию защиты хозяина за счет производства микробицидных молекул, таких как оксид азота и другие промежуточные продукты ре-

активного азота, которые повреждают множество целей, в том числе цитохромоксидазу дыхательной цепи [47]. Специфичность воздействия достигается тем, что нитроимидазолы, будучи пролекарствами, биоактивируются флавинозависимыми нитроредуктазами, которые отсутствуют в клетках млекопитающих, но присутствуют в МБТ [48]. Такой механизм действия обеспечивает действие производных нитроимидазолов на dormantные МБТ, нитроредуктазы которых остаются активными, несмотря на общее снижение процессов транскрипции [47]. Препарат следующего поколения нитроимидазолов с противотуберкулезной активностью – ТВА-354 проходит I фазу клинических испытаний [49].

Новые классы ПТП

В 2012 г. в РФ начато производство нового ПТП перхлорон (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат), синтезированного в Иркутском институте химии СО РАН (АО «Фармасинтез»). Механизм действия и пути метаболизма активного вещества окончательно не установлены, изучение продолжается. Химическая структура препарата изучена в отделении микробиологии Университета Сингапур под руководством Т. Dick. Препарат показал кросс-резистентность с тиацетазоном [50]. Доклинические исследования и клинические испытания показали, что применение перхлорона повышает эффективность комплексной терапии МЛУ ТБ [51–53]. В настоящее время ведется доработка препарата, направленная на снижение его гепато- и нефротоксичности [54].

В 2013 г. на российском рынке появился новый противотуберкулезный препарат бедаквилин (ТМС 207), относящийся к классу диарилхинолинов, который с 2014 г. включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению М/ШЛУ ТБ [4]. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания МБТ. Основными недостатками бедаквилина, выявленными в клинических испытаниях, являются его гепатотоксичность и нежелательные лекарственные взаимодействия [55, 56]. Кроме того, уже описаны случаи ЛУ МБТ к бедаквилину [57].

Разрабатываемые ПТП

Несмотря на появление на рынке новых противотуберкулезных препаратов, вопросы безопасности и эффективности лечения остаются открытыми. В связи с этим разработка новых лекарственных средств остается весьма актуальной проблемой.

На стадии доклинических испытаний находятся кандидатные препараты класса нуклеозидных антибиотиков с противотуберкулезным эффектом, обладающие мощным бактерицидным действием как в отношении активно делящихся МБТ, так и dormantных форм возбудителя (CPZEN-45 и SQ-641) [58, 59].

Первым представителем нового класса производных амидаимидазопиридина, вышедшим в I фазу клинических испытаний, является кандидатный препарат Q203. Механизм действия препарата реализуется на уровне цитохромного комплекса bc₁ (комплекс III) дыхательной цепи МБТ. В доклинических исследованиях показана активность Q203 в отношении как ЛЧ, так и ЛУ клинических изолятов МБТ.

Эффективность в модели ТБ на животных продемонстрирована в микромолярных концентрациях. Отмечена низкая частота развития ЛУ, активность в модели латентного туберкулеза и благоприятный фармакокинетический профиль, что важно при проведении длительного лечения [60].

Особого внимания заслуживает новый препарат PBTZ169, который, по оценкам международных экспертов, может стать одним из самых эффективных средств лечения ТБ различной степени тяжести за последние 10 лет [61, 62].

Препарат является представителем нового класса противотуберкулезных соединений (Benzothiazinone), который был разработан Политехническим университетом Лозанны (École Polytechnique Fédérale de Lausanne – EPFL). Мишенью соединения является декапренилфосфорил-b-D-рибозо-2-эпимераза (DprE1), необходимый фермент в синтезе арабиногалактана, что обеспечивает высокую активность PBTZ169 в отношении как ЛЧ, так и М/ШЛУ ТБ [63, 64]. Уникальный механизм действия PBTZ169 доказан на молекулярном уровне [65]. Для мониторинга возникновения возможной резистентности к бензотиазинам было протестировано 240 чувствительных и МЛУ клинических изолятов *M. tuberculosis* из 4 госпиталей Европы на предмет мутации гена *dprE1*. Во всех штаммах была подтверждена высокая чувствительность к бензотиазинам [66].

На сегодняшний день соединение PBTZ169 – самое активное вещество, действующее на клетки микобактерий (МИК <0,2 нг/мл по REMA) [61]. В исследованиях показано отсутствие цитотоксичности PBTZ169, а также отсутствие антагонизма при применении в сочетании с изониазидом, рифампицином, моксифлоксацином, PA-824 и SQ109, а в комбинации с бедаквилином и пипразинамидом отмечен синергический эффект [67]. В модели хронической туберкулезной инфекции у мышей было показано, что эффективность комбинации PBTZ169, бедаквилин и пипразинамид превосходила стандартную комбинацию изониазид, рифампицин и пипразинамид, приводя к более быстрому снижению бактериальной нагрузки в легких и селезенке [61]. На базе ЦНИИТ проведены доклинические исследования PBTZ169, в которых продемонстрирована крайне высокая специфическая активность *in vitro* в отношении МЛУ и ШЛУ штаммов, в том числе от ВИЧ-инфицированных пациентов [68]. Минимальная бактерицидная концентрация *in vitro* в системе ВАСТЕС MGIT960 составляла 0,037 мкг/мл для десяти ШЛУ штаммов от ВИЧ-отрицательных пациентов и 0,037–0,111 мкг/мл для штаммов от ВИЧ-положительных пациен-

тов [68]. Кроме того, была подтверждена эффективность препарата *in vivo* на моделях хронического и острого ТБ.

В настоящее время в России успешно завершены клинические исследования I фазы PBTZ169 и проходит 2A фаза на пациентах с туберкулезом легких, в середине 2017 г. планируется начать клинические исследования I фазы в Европе. В РФ доклинические и клинические исследования, а также коммерческое производство PBTZ169 осуществляет ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» на базе лицензионного соглашения с EPFL. В работе участвует международный консорциум научных групп и ученых при поддержке государственных структур и структур здравоохранения.

Заключение

Неуклонный рост числа случаев ТБ с М/ШЛУ представляется угрозой для общественного здравоохранения и имеет характер глобальной эпидемии, которую признает как ВОЗ, так и международная общественность и отечественная фтизиатрия [1, 69, 70]. Низкий уровень эффективности лечения больных ТБ обусловлен отсутствием своевременной диагностики и контроля химиотерапии, а также эффективных современных препаратов. Эксперты ВОЗ, считая МЛУ ТБ кризисом общественного здравоохранения, в качестве приоритетных направлений по борьбе с эпидемией называют, в частности, расширение использования методов экспрестестирования и выявления случаев МЛУ ТБ, а также проведение научных исследований для разработки новых средств диагностики, лекарственных препаратов и схем лечения [1].

Разработанные в 2014 г. Российским обществом фтизиатров «Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза» предлагают алгоритм диагностики ТБ с использованием самых современных молекулярно-генетических технологий [13]. Назначение терапии по данным МГМ на этапе интенсивной фазы терапии повышает эффективность лечения ТБ с ЛУ и предотвращает его распространение [6, 8, 11]. Однако если тест-системы для определения МЛУ ТБ представлены в РФ достаточно полно, то для выявления ШЛУ ТБ доступна только немецкая тест-система Geno Type MTBDRsl (Hain Lifescience), обладающая всеми недостатками тест-систем, основанных на гибридизации. В настоящее время в ЦНИИТ завершены технические испытания тест-системы «Полипроб ШЛУ-ТБ» (совместная разработка ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» и ООО «Энджентикс») для опреде-

ления МБТ с ШЛУ, отечественной тест-системы, которая позволит в режиме ПЦР в реальном времени определять устойчивость к фторхинолонам и аминогликозидам/циклическим пептидам.

Успех в лечении М/ШЛУ ТБ невозможен без применения новых ПТП. В связи с этим важно отметить, что в РФ серьезно занимаются проблемой ТБ и внедрением новейших препаратов, таких как линезолид, бедаквилин и последние генерации фторхинолонов, для лечения МЛУ и ШЛУ форм ТБ [8]. В результате эффективного международного научно-производственного сотрудничества EPFL, ЦНИИТ и «НИАРМЕДИК ПЛЮС» происходит параллельный вывод на рынок РФ и стран Евросоюза препарата RBTZ169 – новейшего соединения с доказанной противотуберкулезной активностью (по результатам исследований *in vitro* наиболее активное соединение на сегодня), уникальным механизмом действия и благоприятным профилем безопасности.

Таким образом, благодаря работе интернационального научного коллектива с участием ЦНИИТ, EPFL и ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», в РФ создается комплексная платформа по борьбе с устойчивыми формами ТБ на базе усовершенствованной мультиплексной тест-системы и уникального ПТП, внедрение которой позволит повысить эффективность ведения М/ШЛУ ТБ, а в перспективе способно кардинально изменить эпидемиологическую ситуацию по ТБ в глобальном масштабе.

Литература

- Global tuberculosis report 2014. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2014, 171 p.
- Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Противотуберкулезные мероприятия. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. Доступно по: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb2015.pdf>
- Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2013, 280 с.
- Васильева ИА, Аксенова ВА, Эргешов АЭ, Марьяндышев АО, Самойлова АГ, Багдасарян ТР, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014, 72 с.
- Нечаева ОБ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации (основные тенденции). X съезд Российского общества фтизиатров «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации». Презентация. Воронеж. 2015. Доступно по: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf
- Черноусова ЛН, Васильева ИА, Заседателев АС, Соболев АЮ, Михайлович ВМ. Клиническое значение микрочиповой технологии определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2002;6:21-4.
- Стерликов СА, Тестов ВВ. Результаты лечения пациентов с туберкулезом. X съезд Российского общества фтизиатров «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации». Презентация. Воронеж. 2015. Доступно по: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/rez_lecheniya.pdf
- Самойлова АГ, Багдасарян ТР, Ларионова ЕЕ, Сороковиков ИВ, Черноусова ЛН, Васильева ИА. Эффективность комплексного лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: ситуация, проблемы и пути решения». Москва. 2014. Презентация. Доступно по: http://roftb.ru/netcat_files/doks/7Samoilova.pdf
- Ягудина РИ, Сороковиков ИВ. Фармакоэкономика туберкулеза: методологические особенности проведения исследований. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2014;2(4):10-3.
- Пекинский «Призыв к действиям» по борьбе с туберкулезом и оказанию медицинской помощи пациентам: все вместе на борьбу с глобальной эпидемией МЛУ/ШЛУ-ТБ. Доступно по: http://www.who.int/tb_beijingmeeting/media_call_for_action_ru.pdf?ua=1
- Vasilieva I, Samoiloa A, Burakova M, Smirnova T, Andreevskaya S, Larionova E. The role of Xpert MTB/Rif test in the effectiveness of treatment of MDR-TB patient. Int J Tub Lung Dis. 2013;17(12):472.
- The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2010, 101 p.
- Черноусова ЛН, Севастьянова ЭВ, Ларионова ЕЕ, Смирнова ТГ, Андреевская СН, Попов СА, и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015, 46 с.
- Руководство по применению набора реагентов для выявления микобактерий туберкулезного комплекса и определения их лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду на биологических микрочипах «ТБ-БИОЧИП-1». Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ № ФСР 2011/10088 от 03.02.2011 г.
- ООО «БИОЧИП-ИМБ». Информация с сайта производителя. Доступно по: <http://www.biochip-imb.ru/index.php/test-systems/tuberculosis-biochips/24-tb-biochip-1>
- Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Expert group report. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008, 47 p.
- Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; Вопросы практического применения. ВОЗ. Женева, 2011, 41 с.
- Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза методом ПЦР в реальном времени. Технология «АМПЛИТУБ». Доступно по: <http://syntol.ru/upload/iblock/668/668cfb7845b8f32a223124ad74a3a780.pdf>
- Владимирский МА, Шульгина МВ, Варламов ДА, Аляпкина ЮС, Шипина ЛК, Домотенко ЛВ, и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2008;4:38-44.
- Антонова ОВ, Грядун ДА, Лапа СА, Кузьмин АВ, Ларионова ЕЕ, Смирнова ТГ, и др. Выявление мутаций в геноме *Mycobacterium tuberculosis*, приводящих к устойчивости к фторхинолонам, методом гибридизации на биологических микрочипах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008;145(1):115-20.
- Руководство по применению набора реагентов для выявления микобактерий туберкулезного комплекса и определения их лекарственной чувствительности к фторхинолонам на биологических микрочипах «ТБ-БИОЧИП-2». Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ № ФСР 2010/08555 от 03.10.2010 г.
- Информация с сайта производителя. Доступно по: <http://biochip-imb.ru/index.php/8-test-systems/tuberculosis/40-tb-test>
- The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Expert group meeting report. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013, 52 p.

24. Tagliani E, Cabibbe AM, Miotto P, Borroni E, Toro JC, Mansjö M, et al. Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoTypeMTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: a Multicenter Study. *J Clin Microbiol.* 2015;53(9):2961-9.
25. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014, 462 p.
26. Brogden RN, Fitton A. Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1994;47:983-1009.
27. Dorman SE, Goldberg S, Stout JE, Muzanyi G, Johnson JL, Weiner M, et al. Vernon A., Schluger N.W. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1030-40.
28. Dietze R, Teixeira L, Rocha LM, Palaci M, Johnson JL, Wells C, et al. Safety and bactericidal activity of Rifalazil in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(7):1972-6.
29. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28:716-21.
30. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1213-21.
31. Pranger A, Alffenaar J, Aarnoutse R. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach. *Curr Pharm Des.* 2011;17(27):2900-30.
32. Jagannath C, Reddy MV, Kailasam S, O'Sullivan JF, Gangadharam PR. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*. In vitro, intracellular, and in vivo studies. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;151:1083-6.
33. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):284-93.
34. Zhang D, Liu Y, Zhang C, Zhang H, Wang B, Xu J, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2-methoxy-pyridylamino-substituted riminophenazine derivatives as antituberculosis agents. *Molecules.* 2014;19(4):4380-94.
35. Chang K.-C., Yew W.-W., Tam C.-M., Leung C.-C. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(9):4097-104.
36. Williams KN, Stover CK, Tasneen TZR, Tyagi S, Grosset JH, Nuermberger E. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to linezolid in the murine model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:371-6.
37. Conte JE. Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1475-80.
38. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94462.
39. Balasubramanian V, Solapure S, Iyer H, Ghosh A, Sharma S, Kaur P, et al. Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):495-502.
40. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):180-5.
41. Li K, Schurig-Briccio LA, Feng X, Upadhyay A, Pujari V, Lechartier B, et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *J Med Chem.* 2014;57(7):3126-39.
42. SQ109. Available at: <http://www.infected.ru/content/sq109>
43. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014, 80 p.
44. Tasneen R, Li SY, Peloquin CA, Taylor D, Williams KN, Andries K, et al. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5485-92.
45. ACT Toolkit 2.0 Advocacy for Community Treatment Strengthening Community Responses to HIV Treatment and Prevention. Available at: <http://www.newtdrugs.org/project.php?id=180120>
46. ACT Toolkit 2.0 Advocacy for Community Treatment Strengthening Community Responses to HIV Treatment and Prevention. Available at: <http://www.newtdrugs.org/project.php?id=180121>
47. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science.* 2008;322:1392-5.
48. Manjunatha U, Boshoff HI, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol.* 2009;2:215-8.
49. Working Group on New TB Drugs. Available at: <http://www.newtdrugs.org/project.php?id=48>
50. Gopal P, Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone® shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(4):430-3.
51. Виноградова ТИ, Александрова АЕ, Антоненкова ЕВ, Елохина ВН, Нахманович АС. Конструирование и исследование новых веществ, обладающих противотуберкулезной активностью: оригинальное соединение перхлозон как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза. *Проблемы туберкулеза.* 1999;3:45-7.
52. Старшинова АА, Павлова МВ, Яблонский ПК, Сапожникова НВ, Виноградова ТИ, Чернохаева ИВ, и др. Эволюция фтизиатрии – это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза. *Практическая медицина.* 2014;7(83):127-32.
53. Яблонский ПК, Виноградова ТИ, Павлова МВ, Сапожникова НВ, Васильева СН, Арчакова ЛИ и др. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлозон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания. *Медицинский альянс.* 2013;2:69-81.
54. Малханова ГН. Профилактика гепато- и нефротоксичности нового противотуберкулезного средства "Перхлозон". *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2007;5:128-9.
55. Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol.* 2010;5(6):849-58.
56. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013, 64 p.
57. Andries K, Vilellas C, Coeck N, Thys K, Gevers T, Vranckx L, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS One.* 2014;9(7):e102135.
58. Salomon JJ, Galeron P, Schulte N, Morow PR, Severynse-Stevens D, Huwer H, et al. Biopharmaceutical in vitro characterization of CPZEN-45, a drug candidate for inhalation therapy of tuberculosis. *Ther Deliv.* 2013;4(8):915-923.
59. Nikonenko B, Reddy VM, Bogatcheva E, Protopopova M, Einck L, Nacy CA. Therapeutic efficacy of SQ641-NE against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):587-9.
60. Pethe K, Bifani P, Jang J, Kang S, Park S, Ahn S, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med.* 2013;19(9):1157-60.
61. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, Neres J, van der Sar AM, Raadsen SA, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med.* 2014;6(3):372-83.
62. Cookson C. Genetics offers route to cure TB. *Financial times.* 2014. Available at: <http://www.ft.com/cms/s/0/33f10958-a52b-11e3-8988-00144feab7de.html#axzz3pWV4KRb6>.
63. Makarov V, Manina G, Mikusova K, Möllmann U, Ryabova O, Saint-Joanis B, et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science.* 2009;324(5928):801-4.
64. Trefzer C, Škovierová H, Buroni S, Bobovská A, Nenci S, Molteni E, et al. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2'-oxidase DprE1. *J Am Chem Soc.* 2012;134(2):912-5.

65. Neres J, Pojer F, Molteni E, Chiarelli LR, Dhar N, Boy-Röttger S, et al. Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med*. 2012;4(150):150ra121.
66. Pasca MR, Degiacomi G, Ribeiro AL, Zara F, De Mori P, Heym B, et al. Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1616-8.
67. Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5790-3.
68. Черноусова ЛН, Андреевская СН, Смирнова ТГ, Ларионова ЕЕ, Андриевская ИЮ, Шевкун НА. Активность in vitro лекарственного кандидата PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(9):73-9.
69. Cochrane L. Drug-resistant-tuberculosis outbreak would be equal to Ebola threat: Costello. *ABC News*. 2015. Available at: <http://www.abc.net.au/pm/content/2015/s4181008.htm>.
70. Васильева ИА. Стратегия развития фтизиатрической службы в РФ. X съезд Российского общества фтизиатров «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации». Воронеж. 2015. Презентация. Доступно по: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf.

References

1. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2014, 171 p.
2. The epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Anti-tuberculosis measures. Federal monitoring Center of counteraction to TB. Available at: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb2015.pdf> (In Russian).
3. Tuberculosis in the Russian Federation, 2011 Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow, 2013, 280 p. (In Russian).
4. Vasil'eva IA, Aksenova VA, Ergeshov AE, Mar'yandyshev AO, SamoiloVA AG, Bagdasaryan TR, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoi i shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of respiratory organs with multiple and extensive drug resistant pathogen]. Moscow, Tver': "Triada" Publ., 2014, 72 p. (In Russian).
5. Nechaeva OB. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiiskoi Federatsii (osnovnye tendentsii) [The epidemiological situation of tuberculosis in the Russian Federation (the main trends)]. X Congress of Russian society of phthisiatricians "Actual issues of TB care in the Russian Federation". Presentation. Voronezh. 2015. Available at: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf (In Russian).
6. Chernousova LN, Vasil'eva IA, Zasedatelev AS, Sobolev AY, Mikhailovich VM. Klinicheskoe znachenie mikrochipovoi tekhnologii opredeleniya lekarstvennoi ustoichivosti mikobakterii tuberkuleza. *Problemy tuberkuleza*. 2002;6:21-4. (In Russian).
7. Sterlikov SA, Testov VV. Rezul'taty lecheniya patsientov s tuberkulezom [The results of treatment of patients with tuberculosis]. X Congress of Russian society of phthisiatricians "Actual issues of TB care in the Russian Federation". Presentation. Voronezh. 2015. Available at: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/rez_lecheniya.pdf (In Russian).
8. SamoiloVA AG, Bagdasaryan TR, Larionova EE, Sorokovikov IV, Chernousova LN, Vasil'eva IA. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh MLU/ShLU tuberkulezom [The efficiency of complex treatment of patients with MDR/XDR tuberculosis]. All-Russian scientific-practical conference with international participation "Tuberculosis with multiple and extensive drug resistant pathogen: situation, problems and solutions". Moscow. 2014. Presentation. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks/7SamoiloVA.pdf (In Russian).
9. Yagudina RI, Sorokovikov IV. Farmakoeconomika tuberkuleza: metodologicheskie osobennosti provedeniya issledovaniy. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014;2(4):10-3.
10. Pekinskii «Prizyv k deistviyam» po bor'be s tuberkulezom i okazaniyu meditsinskoj pomoshchi patsientam: vse vmeste na bor'bu s global'noi epidemiei MLU/ShLU-TB. Available at: http://www.who.int/tb_beijingmeeting/media/call_for_action_ru.pdf?ua=1 (In Russian).
11. Vasilieva I, SamoiloVA A, Burakova M, Smirnova T, Andreevskaya S, Larionova E. The role of Xpert MTB/Rif test in the effectiveness of treatment of MDR-TB patient. *Int J Tub Lung Dis*. 2013;17(12):472.
12. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2010, 101 p.
13. Chernousova LN, Sevast'yanova EV, Larionova EE, Smirnova TG, Andreevskaya SN, Popov SA, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki tuberkuleza [Federal clinical guidelines on the organization and holding of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, Tver': "Triada" Publ., 2015, 46 p. (In Russian).
14. Guidance on the application of a set of reagents for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and determination of their drug susceptibility to rifampicin and isoniazid on biological microchip "TB-BIOCHIP-1". Registration certificate of Federal service for supervision in the sphere of healthcare and social development of the Russian Federation № FSR 2011/10088 from 03.02.2011 (In Russian).
15. OOO «BIOCHIP-IMB». Available at: <http://www.biochip-imb.ru/index.php/test-systems/tuberculosis-biochips/24-tb-biochip-1> (In Russian).
16. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Expert group report. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008, 47 p.
17. Introduction of a diagnostic test Xpert MTB/RIF. Technical and operational recommendations; the Issues of practical application. Who. Geneva, 2011, 41 p. (In Russian).
18. Molecular genetic diagnosis of tuberculosis by PCR method in real time. Technology "AMPLITUBE". Available at: <http://syntol.ru/upload/iblock/668/668cfb7845b8f32a223124ad74a3a780.pdf> (In Russian).
19. Vladimirkii MA, Shul'gina MV, Varlamov DA, Alyapkina YuS, Shipina LK, Domotenko LV, et al. Primenenie metoda PTsR v real'nom vremeni dlya opredeleniya i kontrolya za rasprostraneniye lekarstvenno-ustoichivyykh shtammov mikobakterii tuberkuleza. *Problemy tuberkuleza*. 2008;4:38-44. (In Russian).
20. Antonova OV, Gryadunov DA, Lapa SA, Kuz'min AV, Zasedatelev AS, Mikhailovich VM, et al. Detection of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* genome determining resistance to fluoroquinolones by hybridization on biological microchips. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008;145(1):108-13. (In Russian).
21. Guidance on the application of a set of reagents for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and determination of their drug sensitivity to fluoroquinolones on the biological microchip "TB-BIOCHIP-2". Registration certificate of Federal service for supervision in the sphere of healthcare and social development of the Russian Federation № FSR 2010/08555 from 03.10.2010. (In Russian).
22. OOO «BIOCHIP-IMB». Available at: <http://biochip-imb.ru/index.php/8-test-systems/tuberculosis/40-tb-test> (In Russian).
23. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Expert group meeting report. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013, 52 p.
24. Tagliani E, Cabibbe AM, Miotto P, Borroni E, Toro JC, Mansjö M, et al. Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoTypeMTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: a Multicenter Study. *J Clin Microbiol*. 2015;53(9):2961-9.
25. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014, 462 p.

26. Brogden RN, Fitton A. Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;47:983-1009.
27. Dorman SE, Goldberg S, Stout JE, Muzanyi G, Johnson JL, Weiner M, et al. Vernon A., Schluger N.W. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1030-6.
28. Dietze R, Teixeira L, Rocha LM, Palaci M, Johnson JL, Wells C, et al. Safety and bactericidal activity of Rifalazil in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(7):1972-6.
29. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28:716-21.
30. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1213-21.
31. Pranger A, Alffenaar J, Aarnoutse R. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach. *Curr Pharm Des*. 2011;17(27):2900-30.
32. Jagannath C, Reddy MV, Kailasam S, O'Sullivan JF, Gangadharam PR. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*. In vitro, intracellular, and in vivo studies. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;151:1083-6.
33. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):284-93.
34. Zhang D, Liu Y, Zhang C, Zhang H, Wang B, Xu J, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2-methoxy-pyridylamino-substituted riminophenazine derivatives as antituberculosis agents. *Molecules*. 2014;19(4):4380-94.
35. Chang K.-C., Yew W.-W., Tam C.-M., Leung C.-C. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):4097-104.
36. Williams KN, Stover CK, Tasneen TZR, Tyagi S, Grosset JH, Nuermberger E. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to linezolid in the murine model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:371-6.
37. Conte JE. Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(5):1475-80.
38. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94462.
39. Balasubramanian V, Solapure S, Iyer H, Ghosh A, Sharma S, Kaur P, et al. Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):495-502.
40. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Elías MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1):180-5.
41. Li K, Schurig-Briccio LA, Feng X, Upadhyay A, Pujari V, Lechartier B, et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *J Med Chem*. 2014;57(7):3126-39.
42. SQ109. Available at: <http://www.infected.ru/content/sq109>
43. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014, 80 p.
44. Tasneen R, Li SY, Peloquin CA, Taylor D, Williams KN, Andries K, et al. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5485-92.
45. ACT Toolkit 2.0 Advocacy for Community Treatment Strengthening Community Responses to HIV Treatment and Prevention. Available at: <http://www.newtdrugs.org/project.php?id=180120>
46. ACT Toolkit 2.0 Advocacy for Community Treatment Strengthening Community Responses to HIV Treatment and Prevention. Available at: <http://www.newtdrugs.org/project.php?id=180121>
47. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*. 2008;322:1392-5.
48. Manjunatha U, Boshoff HI, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol*. 2009;2:215-8.
49. Working Group on New TB Drugs. Available at: <http://www.newtdrugs.org/project.php?id=48>
50. Gopal P, Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone® shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):430-3.
51. Vinogradova TI, Aleksandrova AE, Antonenkova EV, Elokhnina VN, Nakhmanovich AS. Konstruirovaniye i issledovaniye novykh veshchestv, obladayushchikh protivotuberkuleznoi aktivnost'yu: original'noe soedinenie perkhlozon kak vozmozhnoe sredstvo etiotropnoi terapii tuberkuleza. *Problemy tuberkuleza*. 1999;3:45-7. (In Russian).
52. Starshinova AA, Pavlova MV, Yablonskiy PK, Sapozhnikova NV, Vinogradova TI, Chernokhaeva IV, et al. Evolution of phthisiatry – a search for new methods and drugs effective for the treatment of tuberculosis. *Practical medicine*. 2014;7(83):127-32. (In Russian).
53. Yablonskii PK, Vinogradova TI, Pavlova MV, Sapozhnikova NV, Vasil'eva SN, Archakova LI, et al. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniyu protivotuberkuleznogo preparata Perkhlozon v kompleksnom lechenii tuberkuleza organov dykhaniya. *Meditsinskii al'yans*. 2013;2:69-81. (In Russian).
54. Malkhanova GN. Prevention of hepato- and nephro-toxicity of new antituberculous medicine «Per-hlozon». *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS*. 2007;5:128-9. (In Russian).
55. Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol*. 2010;5(6):849-58.
56. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013, 64 p.
57. Andries K, Vilellas C, Coeck N, Thys K, Gevers T, Vranckx L, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS One*. 2014;9(7):e102135.
58. Salomon JJ, Galeron P, Schulte N, Morow PR, Severynse-Stevens D, Huwer H, et al. Biopharmaceutical in vitro characterization of CPZEN-45, a drug candidate for inhalation therapy of tuberculosis. *Ther Deliv*. 2013;4(8):915-923.
59. Nikonenko B, Reddy VM, Bogatcheva E, Protopopova M, Einck L, Nacy CA. Therapeutic efficacy of SQ641-NE against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):587-9.
60. Pethe K, Bifani P, Jang J, Kang S, Park S, Ahn S, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med*. 2013;19(9):1157-60.
61. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, Neres J, van der Sar AM, Raadsen SA, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med*. 2014;6(3):372-83.
62. Cookson C. Genetics offers route to cure TB. *Financial times*. 2014. Available at: <http://www.ft.com/cms/s/0/33f10958-a52b-11e3-8988-00144feab7de.html#axzz3pWV4KRb6>.
63. Makarov V, Manina G, Mikusova K, Möllmann U, Ryabova O, Saint-Joanis B, et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science*. 2009;324(5928):801-4.
64. Trefzer C, Škovierová H, Buroni S, Bobovská A, Nenci S, Molteni E, et al. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2'-oxidase DprE1. *J Am Chem Soc*. 2012;134(2):912-5.
65. Neres J, Pojer F, Molteni E, Chiarelli LR, Dhar N, Boy-Röttger S, et al. Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med*. 2012;4(150):150ra121.
66. Pasca MR, Degiacomi G, Ribeiro AL, Zara F, De Mori P, Heym B, et al. Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1616-8.
67. Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5790-3.

68. Chernousova LN, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Larionova EE, Andrievskaya IYu, Shevkun NA. In vitro action of the drug candidate of PBTZ169, hydrochloride action in respect of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(9):73-9. (In Russian).
69. Cochrane L. Drug-resistant-tuberculosis outbreak would be equal to Ebola threat: Costello. ABC News. 2015. Available at: <http://www.abc.net.au/pm/content/2015/s4181008.htm>.
70. Vasil'eva IA. Strategiya razvitiya ftiziatricheskoj sluzhby v RF [Strategy for the development of TB services in the Russian Federation]. X Congress of Russian society of phthisiatricians "Actual issues of TB care in the Russian Federation. Presentation. Available at: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf. (In Russian).

Информация о авторах:

Андреевская Софья Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
Телефон: (499) 785-9091
E-mail: andsofia@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
Телефон: (499) 785-9091
E-mail: s_tatka@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
Телефон: (499) 785-9091
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Ивахненко Оксана Игоревна, руководитель информационно-аналитического отдела ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»
Адрес: 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, 12, БЦ «Линкор»
Телефон: (495) 741-4989 (доб. 1187)
E-mail: oksana.ivakhnenko@nearmedic.ru

Новоселова Елена Александровна, руководитель сектора медицинской информации ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»
Адрес: 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, 12, БЦ «Линкор»
Телефон: (495) 741-4989 (доб. 1433)
E-mail: elena.novoselova@nearmedic.ru

Шевкун Наталия Александровна, кандидат биологических наук, руководитель сектора «Лекарственные средства» Департамента по развитию проектов ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»
Адрес: 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, 12, БЦ «Линкор»
Телефон: (495) 741-4989 (доб. 3871)
E-mail: nataliya.shevkun@nearmedic.ru

Information about authors:

Sof'ya N. Andreevskaya, PhD, Senior Researcher, Microbiology Department, Central TB Research Institute
Address: 2 Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
Phone: (499) 785-9091
E-mail: andsofia@mail.ru

Tatiana G. Smirnova, PhD, Senior Researcher, Microbiology Department, Central TB Research Institute
Address: 2 Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
Phone: (499) 785-9091
E-mail: s_tatka@mail.ru

Elena E. Larionova, PhD, Senior Researcher, Microbiology Department, Central TB Research Institute
Address: 2 Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
Phone: (499) 785-9091
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Oksana I. Ivakhnenko, Head of Information and Analytics Unit, «NEARMEDIC PLUS» LLC
Address: 125252, Moscow, Aviakonstruktora Mikoyana Str., 12, Building A, 1st hall
Phone: (495) 741-4989
E-mail: oksana.ivakhnenko@nearmedic.ru

Elena A. Novoselova, Head of Medical Information Unit, «NEARMEDIC PLUS» LLC
Address: 125252, Moscow, Aviakonstruktora Mikoyana Str., 12, Building A, 1st hall
Phone: (495) 741-4989
E-mail: elena.novoselova@nearmedic.ru

Natalia A. Shevkun, PhD, Head of Drug Unit Project office, «NEARMEDIC PLUS» LLC
Address: 125252, Moscow, Aviakonstruktora Mikoyana str., 12, Building A, 1st hall
Phone: (495) 741-4989
E-mail: nataliya.shevkun@nearmedic.ru

НОВОСТИ НАУКИ

Наблюдение за устойчивостью морских бактерий

Учеными Гонконгского Политехнического Университета было установлено, что морская бактерия *Vibrio parahaemolyticus* обладает геном устойчивости к антибиотикам. Ранее этот ген находили у неморских микробов и никогда до этого не обнаруживали у *V. parahaemolyticus*. По-видимому, ген мог перейти от других бактериальных видов. Дальнейшие исследования показали, что плазмиду, содержащую данный ген, можно перемещать в неродственный вид *E. coli* – из которого, быть может, она перешла в исходное положение.

Li R., Ye L., Zheng Z., Chan E.W.C., Chen S.

Genetic Characterization of a bla VEB-2 -carrying plasmid in Vibrio parahaemolyticus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2016 Sep 19. pii: AAC.01749-16. doi:10.1128/AAC.01749-16

Ловля бактерий в темноте

Ученые из Университета города Пурдье (США) сумели определить загрязнение пищи бактериями с помощью нового метода детекции: по свечению клеток *E. coli*. Ученые изменили специфичный для бактерии бактериофаг, после заражения которым клетки *E. coli* начинают светиться. Этот новый метод позволяет за короткое время распознать степень испорченности пищи лучше традиционных методов. Это дает возможность предотвратить распространение опасных пищевых компонентов.

Zhang D., Coronel-Aguilera C.P., Romero P.L., Perry L., Minocha U., Rosenfield C., et al.
The Use of a Novel NanoLuc -Based Reporter Phage for the Detection of Escherichia coli O157:H7. Scientific Reports. 2016; 6, 33235. doi:10.1038/srep33235