

УДК 615.28:615.015.8:579.873.21

## АКТИВНОСТЬ КЛОФАЗИМИНА В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С РАЗЛИЧНЫМ СПЕКТРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, Л.Ю. Крылова, С.Г. Сафонова, В.И. Литвинов

ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

*В связи с широким распространением лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* необходима оценка возможности использования в этиотропном лечении туберкулеза препаратов с антимикобактериальной активностью, ранее применявшихся при другой патологии, в частности, клофазимина.*

**Цель.** Определение фенотипической чувствительности к клофазимину клинических штаммов *M. tuberculosis* с разным спектром лекарственной устойчивости к другим препаратам.

**Материал и методы.** Изучали чувствительность к клофазимину для 75 клинических штаммов методом серийных микро-разведений в жидкой питательной среде Миддлбрука 7H9 (50 штаммов с сохраненной лекарственной чувствительностью, 25 – с МЛУ и пре-ШЛУ), с оценкой  $MIC_{50}$ ,  $MIC_{90}$  и эпидемиологического пограничного значения МИК (ECOFF).

**Результаты.** Концентрации клофазимина в диапазоне от 0,06 до 0,125 мкг/мл подавляли рост большинства штаммов *M. tuberculosis* (в 76%); концентрации 0,125 и 0,25 мкг/мл ингибировали соответственно рост 50% ( $MIC_{50}$ ) и 90% ( $MIC_{90}$ ) лекарственно-чувствительных штаммов, 0,125 и 0,5 мкг/мл – лекарственно-устойчивых. Значение ECOFF составило 0,25 мкг/мл.

**Заключение.** Клофазимин даже в низких концентрациях ингибирует размножение клинических штаммов *M. tuberculosis* независимо от спектра их чувствительности к другим антимикобактериальным препаратам. Полученные данные служат дополнительным основанием для применения клофазимина в комплексном лечении туберкулеза, в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

**Ключевые слова:** клофазимин, лекарственная чувствительность, *Mycobacterium tuberculosis*

**Для цитирования:** Михайлова Ю.Д., Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Сафонова С.Г., В.И. Литвинов. Активность клофазимина в отношении клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis* с различным спектром лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 30-35.

<http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-30-35>

## ACTIVITY OF CLOFAZIMINE AGAINST CLINICAL ISOLATES OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* WITH DIFFERENT SPECTRUM OF DRUG RESISTANCE TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Yu.D. Mikhailova, M.V. Makarova, L.Yu. Krylova, S.G. Safonova, V.I. Litvinov

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health Department

*Due to the widespread drug resistance of *M. tuberculosis* (MTB), it is necessary to assess the possibility of using drugs with antimycobacterial activity previously used in other pathologies, e.g. clofazimine, in anti-tuberculosis chemotherapy regimens.*

*The aim was to determine the phenotypic sensitivity to clofazimine of clinical strains of MTB with different spectrum of drug resistance.*

**Methods.** Clofazimine sensitivity was studied for 75 MTB clinical strains by serial microdilutions in Middlebrook 7H9 liquid medium (50 were drug-susceptible, 25 have MDR and pre-XDR), with estimation of  $MIC_{50}$ ,  $MIC_{90}$  and epidemiologic cut-off value of MIC (ECOFF).

**Results.** The growth of most MTB strains (76%) was suppressed by clofazimine concentrations ranging from 0.06 to 0.125  $\mu\text{g/ml}$ . The growth of 50% ( $MIC_{50}$ ) and 90% ( $MIC_{90}$ ) of drug-sensitive strains was inhibited by clofazimine concentrations of 0.125 and 0.25  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, while the growth of drug-resistant strains was inhibited by 0.125 and 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The ECOFF value was 0.25  $\mu\text{g/ml}$ .

**Conclusion.** Clofazimine even in low concentrations inhibits the growth of MTB clinical strains regardless of sensitivity to other antimycobacterial drugs. The obtained data serve as an additional basis for the use of clofazimine in the complex treatment of tuberculosis, including MDR and XDR pathogens.

**Key words:** clofazimine, drug sensitivity, *Mycobacterium tuberculosis*

**For citations:** Mikhailova Yu. D., Makarova M.V., Krylova L.Yu., Safonova S.G., Litvinov V.I. (2024) Activity of clofazimine against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* with different spectrum of drug resistance to anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, No 2, pp. 30-35 (In Russ.) <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-30-35>

## Введение

Туберкулез (ТБ) на протяжении многих веков был и остается одним из основных инфекционных заболеваний с высокой частотой летальных исходов. В конце XX – начале XXI века одной из главных причин этого факта стало развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* к ранее эффективным противотуберкулезным препаратам (ПТП), успешно применявшимся в схемах химиотерапии ТБ, таким как изониазид и рифампицин (множественной лекарственной устойчивости, МЛУ), а затем и к антибактериальным препаратам широкого спектра действия (фторхинолоны, аминогликозиды), в рамках широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ). Согласно данным литературы, к 2018 году успешное лечение достигалось только у 55% пациентов с МЛУ-ТБ и у 34% больных с ШЛУ-ТБ [1-3, 9, 10, 13, 32]. В последние десятилетия были получены новые эффективные ПТП (бедаквилин, деламаид); кроме того, стали применять препараты, действие которых на *M. tuberculosis* ранее было изучено недостаточно, но которые, как оказалось, обладают хорошим антимикобактериальным эффектом в комплексном лечении ТБ (линезолид, клофазимин) [5, 7, 20, 23].

Так, клофазимин (CFZ) был описан в 1957 году V. Barry и соавт. [4] как ПТП. Его эффект в отношении *M. tuberculosis* не был подтвержден в условиях эксперимента (в качестве монотерапии); тем не менее его начали успешно использовать в комбинации с другими лекарствами при заболеваниях, вызванных *M. leprae* [6] и нетуберкулезными микобактериями, в первую очередь *M. avium complex* [16, 21].

Клофазимин относится к группе риминофеназинов, он нарушает внутриклеточный окислительно-восстановительный цикл [8, 33] и способствует дестабилизации бактериальных мембран микобактерий [24]. Увеличение активных форм окислителей на фоне CFZ способствует уничтожению устойчивых к антибиотикам *M. tuberculosis* [12]. Кроме противомикробной активности, препарат обладает противовоспалительным, прооксидантным и иммуномодулирующим свойствами [17, 26].

В последние десятилетия было тщательно изучено действие CFZ на *M. tuberculosis*; с учетом полученных результатов его начали применять для лечения ТБ, в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя [10, 11, 14, 19, 28]. Важным аспектом при его назначении является возможность оценки лекарственной чувствительности возбудителя. Сегодня известны мутации в генах, ответственные за устойчивость к CFZ (в первую очередь в гене Rv 0678), которые определяются в изолятах с ШЛУ [15, 17, 29].

**Целью** настоящего исследования было определение фенотипической чувствительности клинических штаммов *M. tuberculosis* к CFZ методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде Миддлбука 7Н9.

## Материал и методы исследования

**Приготовление растворов CFZ и подготовка 96-луночных планшетов к исследованию.** Использовали субстанцию CFZ производства Macleods Pharmaceuticals Ltd, Индия. В соответствии с данными, указанными в производственном сертификате, активность препарата составила 99,5%. В качестве растворителя использовали химически чистый диметилсульфоксид (ДМСО). Рабочие растворы CFZ готовили методом двукратных серийных разведений до получения конечных концентраций препарата в жидкой питательной среде – 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,06; 0,03; 0,01; 0,007 мкг/мл. Каждое разведение препарата в объеме 0,005 мл добавляли в соответствующие тестируемой концентрации препарата лунки полистиролового планшета с U-образным дном (за исключением контрольных лунок). Кроме того, в каждом опытном ряду предусматривались по две контрольные лунки, не содержащие препарат, в которые добавляли ДМСО в том же объеме. Один планшет использовали для тестирования 8 культур *M. tuberculosis*.

**Бактериальные штаммы.** Из лабораторной коллекции Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» были отобраны 75 клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из респираторного материала 75 больных туберкулезом органов дыхания в период 2017–2023 гг. Принадлежность штаммов к комплексу *M. tuberculosis* была подтверждена молекулярно-генетическими и бактериологическими методами. Из 75 штаммов *M. tuberculosis* 50 были чувствительны к ПТП первого ряда и выделены от впервые выявленных больных ТБ органов дыхания; 25 обладали ЛУ к ПТП первого и второго ряда в различных комбинациях:

- восемь штаммов ( $n = 8$ ) имели МЛУ – устойчивость к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим ПТП, но при отсутствии устойчивости к фторхинолонам, линезолиду и/или бедаквилину;
- одиннадцать штаммов ( $n = 11$ ) с пре-ШЛУ – обладали МЛУ в сочетании с устойчивостью к любому препарату из фторхинолонов независимо от наличия устойчивости к другим ПТП, но при отсутствии устойчивости к линезолиду и/или бедаквилину;
- шесть штаммов ( $n = 6$ ) с ШЛУ – обладали МЛУ в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону, линезолиду и/или бедаквилину независимо от наличия устойчивости к другим ПТП.

Лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis* были выделены как от впервые выявленных больных ТБ, так и от больных с хроническими формами ТБ и подозрением на рецидив заболевания.

В качестве контрольного в исследовании использовали стандартный лабораторный штамм *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv, чувствительный ко всем ПТП.

**Методика определения МИК.** Для исследования лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к CFZ использовали субкультуры, полученные на плотной яичной питательной среде Левенштейна – Йенсена, возраст которых не превышал 3–4 недели. Все культуры также были проверены на отсутствие контаминации посевом на плотную агаровую среду Миддлбрука 7Н11. Из субкультуры готовили суспензию плотностью, соответствующей 0,5-му стандарту мутности МакФарланда ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Далее готовили разведение бактериальной суспензии 1 : 100 (10–2) в обогащенной жидкой среде Миддлбрука 7Н9 и вносили по 0,2 мл в контрольную лунку планшета и во все лунки, содержащие препарат в тестируемых концентрациях. Кроме того, из тестовой 10–2 суспензии готовили 10–4 суспензию и засекали в другую контрольную лунку. Контроль приготовленной суспензии осуществляли посевом 0,01 мл суспензий 10–2 и 10–4 на агаровую среду Миддлбрука 7Н10. Плотность 10–2 суспензии считали достоверной, если выросло 500–5000 КОЕ, 10–4 – 5–50 КОЕ.

Каждый засеянный планшет инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 21 дня. По истечении указанного срока визуально проводили учет результатов при наличии хорошо видимого роста микобактерий в контрольных лунках.

За МИК принимали наименьшую концентрацию CFZ, которая полностью подавляла видимый рост микроорганизмов. Значение МИК оценивали с помощью рекомендованной ВОЗ критической концентрации CFZ 1,0 мкг/мл [31].

**Статистическая обработка данных.** Вычисляли МИК<sub>50</sub> CFZ (МИК препарата, подавляющая рост 50% исследованных штаммов *M. tuberculosis*) и МИК<sub>90</sub> CFZ (МИК препарата, подавляющая рост 90% исследованных штаммов *M. tuberculosis*). Также было определено эпидемиологическое пограничное значение (англ. epidemiological cut-off, ECOFF) как самое высокое значение МИК CFZ, установленное в отношении 100% лекарственно-чувствительных штаммов *M. tuberculosis*.

**Результаты исследования**

Результаты изучения чувствительности клинических штаммов *M. tuberculosis* к CFZ методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде Миддлбрука 7Н9 представлены в таблице 1. Установлено, что концентрации CFZ от 0,03 до 0,25 мкг/мл подавляли рост всех 50 чувствительных к ПТП штаммов *M. tuberculosis*; концентрации от 0,06 до 0,5 мкг/мл – рост устойчивых штаммов с МЛУ, от 0,06 до 0,5 мкг/мл – рост штаммов с пре-ШЛУ возбудителя.

В ходе исследования было установлено, что рост большинства изученных штаммов *M. tuberculosis* (в 76%) подавляли концентрации CFZ в диапазоне от 0,06 до 0,125 мкг/мл. Для контрольного штамма *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv МИК CFZ составила 0,25 мкг/мл. Значение ECOFF составило 0,25 мкг/мл.

Анализ полученных результатов также показал (таблица 2), что концентрации CFZ 0,125 и 0,25 мкг/мл ингибировали рост 50% (МИК<sub>50</sub>) и 90% (МИК<sub>90</sub>) лекарственно-чувствительных штаммов МБТ соответственно, тогда как 0,125 и 0,5 мкг/мл –

Таблица 1. Спектр минимальных ингибирующих концентраций клоfazимина в отношении клинических штаммов *M. tuberculosis* с различным профилем лекарственной чувствительности/устойчивости к противотуберкулезным препаратам

Table 1. Spectrum of minimum inhibitory concentrations of clofazimine in relation to clinical strains of *M. tuberculosis* with different profiles of drug sensitivity/resistance to anti-tuberculosis drugs

МИК CFZ (мкг/мл) MIC CFZ mcg/ml	Количество штаммов • Number of strains				Всего абс. (%) Total abs. (%)
	Чувствительные абс. (%) Sensitive abs. (%)	Устойчивые • Resistant абс. (%) • abs. (%)			
		МЛУ • MDR абс. (%) • abs. (%)	Пре-ШЛУ • pre-XDR абс. (%) • abs. (%)	ШЛУ • XDR абс. (%) • abs. (%)	
0,007	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0,01	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0,03	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
0,06	19 (38)	2 (25)	2 (18,2)	1 (16,7)	24 (32)
0,125	21 (42)	4 (50)	7 (63,6)	1 (16,7)	33 (44)
0,25*	7 (14)	2 (25)	1 (9,1)	2 (33,3)	12 (16)
0,5	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	2 (33,3)	3 (4)
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Всего Total</b>	<b>50 (100)</b>	<b>8 (100)</b>	<b>11 (100)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>75 (100)</b>
			<b>25 (100)</b>		

Примечание: МЛУ – штаммы с множественной лекарственной устойчивостью; пре-ШЛУ – штаммы с пре-широкой лекарственной устойчивостью; \* – значение МИК для контрольного штамма H<sub>37</sub>Rv.

Note: MDR – multidrug-resistant strains; pre-XDR – strains with pre-broad drug resistance; \* – MIC value for the control strain H<sub>37</sub>Rv.

Таблица 2. Показатели активности клофазимина в зависимости от чувствительности/устойчивости штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Table 2. Indicators of clofazimine activity depending on the sensitivity/resistance of *M. tuberculosis* strains to anti-tuberculosis drugs

Показатели активности клофазимина Indicators of CFZ activity	МИК (мкг/мл) • MIC (mcg/ml)				Все штаммы All strains (n = 75)
	Чувствительные Sensitive (n = 50)	Устойчивые (n = 25)			
		МЛУ • MDR (n = 8)	Пре-ШЛУ • pre-XDR (n = 11)	ШЛУ • XDR (n = 6)	
МИК <sub>50</sub>	0,125	0,125	0,125	0,25	0,125
МИК <sub>90</sub>	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25
МИК <sub>100</sub>	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5
ЕСОFF	0,25	–	–	–	–

Примечание: МЛУ – штаммы с множественной лекарственной устойчивостью; пре-ШЛУ – штаммы с пре-широкой лекарственной устойчивостью; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; ЕСОFF (epidemiological cut-off) – пограничное значение, полученное в отношении лекарственно-чувствительных штаммов.

Note: MDR – multidrug-resistant strains; pre-XDR – strains with pre-extensively drug resistance; MIC – minimum inhibitory concentration; ECOFF (epidemiological cut-off) – a boundary value obtained for drug-sensitive strains.

рост соответствующей доли лекарственно-устойчивых штаммов. При интерпретации полученных значений МИК установлено, что все изученные клинические штаммы *M. tuberculosis* обладали чувствительностью к CFZ.

### Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что CFZ обладает сопоставимой активностью в отношении клинических штаммов *M. tuberculosis* с различным спектром чувствительности/устойчивости к другим ПТП. Значения МИК CFZ составили 0,03–0,25 мкг/мл в отношении лекарственно-чувствительных штаммов и 0,06–0,5 мкг/мл в отношении лекарственно-устойчивых штаммов. Также установлено значение ЕСОFF, равное 0,25 мкг/мл.

Полученные данные в целом согласуются с результатами других исследований. Так, в исследовании, проведенном J. van Ingen и соавт. (2010), определена критическая концентрация CFZ для Bactec MGIT 960, равная 1,0 мкг/мл; МИК<sub>90</sub> составила 0,25 мкг/мл [30].

T. Schön и соавторы при изучении чувствительности «диких» штаммов *M. tuberculosis* к CFZ на среде Миддлбрука 7H10 в 2011 году определили значение ЕСОFF, равное 0,125 мкг/мл [27].

K. Kaniga и соавт. (2016) в мультилабораторном исследовании установили диапазоны МИК 0,03–0,25 мкг/мл для контроля качества фенотипического тестирования лекарственной чувствительности к CFZ [18].

Y. Pang и соавт. (2017) определяли МИК CFZ с помощью колориметрического метода с применением индикатора Alamar Blue для 90 штаммов *M. tuberculosis* с ШЛУ. При этом критическое значение МИК, указывающее на резистентность к CFZ, составило 1,0 мг/л [25].

По данным С. Nimto и соавт. (2020), МИК CFZ, установленные для штаммов *M. tuberculosis* «дикого» типа, варьировали от 0,12 до 0,5 мкг/мл, тогда как для штаммов, имеющих мутации в гене Rv0678 – от 0,25 до 4,0 мкг/мл [22].

МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> для CFZ, установленные K. Singh и соавторами (2022), составили 1,0 мкг/мл [29].

### Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании подтверждена высокая активность CFZ *in vitro* против клинических штаммов *M. tuberculosis* независимо от спектра их чувствительности/устойчивости к другим антимикобактериальным препаратам, о чем свидетельствуют установленные низкие значения МИК препарата.

### Литература

1. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Литвинов В.И. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий / Под ред.: Е.М. Богородской, Д.А. Кудлая, В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2021. – 504 с.
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 11. – С. 5-18.
3. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 5-12.
4. Barry V.C., Belton J.G., Conalty M.L. et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity // Nature. – 1957. – Vol. 179. – P. 1013-1015.

5. Bvumbi M.V. Activity of riminophenazines against *Mycobacterium tuberculosis*: A review of studies that might be contenders for use as antituberculosis agents // *Chem. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 15, № 23. – P. 2207-2219. doi: 10.1002/cmdc.202000580.
6. Chang Y.T. Chemotherapy of murine leprosy. IV. The effects of amithiozone (TB1/698), p-aminosalicylic acid (PAS), B 283 (a phenazine pigment), five antibiotics and three diphenylthiourea compounds on mouse leprosy // *Int. J. Lepr.* – 1955. – Vol. 23. – P. 167-180.
7. Cholo M.C., Mothiba M.T., Fourie B. et al. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 338-353. doi: 10.1093/jac/dkw426.
8. Cholo M.C., Steel H.C., Fourie P.B. et al. Clofazimine: current status and future prospects // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – Vol. 67, № 2. – P. 290-298. doi: 10.1093/jac/dkr444.
9. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – S2213-2600(17)30079-6. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
10. Diriba G., Alemu A., Yenew B. et al. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 132. – P. 50-63. doi: 10.1016/j.ijid.2023.04.392.
11. Gopal M., Padayatchi N., Metcalfe J.Z. et al. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 8. – P. 1001-1007. doi: 10.5588/ijtld.12.0144.
12. Grant S.S., Kaufmann B.B., Chand N.S. et al. Eradication of bacterial persisters with antibiotic-generated hydroxyl radicals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109. – P. 12147-12152.
13. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Clinical management of multidrug-resistant tuberculosis in 16 European countries // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 3. – P. 379-386. doi: 10.1164/rccm.201710-2141OC.
14. Hwang T.J., Dotsenko S., Jafarov A. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – e004143. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004143.
15. Islam M.M., Alam M.S., Liu Z. et al. Molecular mechanisms of resistance and treatment efficacy of clofazimine and bedaquiline against *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Med. (Lausanne).* – 2024. – Vol. 10. – P. 1304857. doi: 10.3389/fmed.2023.1304857.
16. Johnson T.M., Byrd T.F., Drummond W.K. et al. Contemporary pharmacotherapies for nontuberculosis mycobacterial infections: a narrative review // *Infect. Dis. Ther.* – 2023. – Vol. 2. – P. 343-365. doi: 10.1007/s40121-022-00750-5.
17. Kadura S., King N., Nakhoul M. et al. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 2031-2043. doi: 10.1093/jac/dkaa136.
18. Kaniga K., Cirillo D.M., Hoffner S. et al. Multilaboratory, multicountry study to determine MIC quality control ranges for phenotypic drug susceptibility testing of selected first-line antituberculosis drugs, second-line injectables, fluoroquinolones, clofazimine, and linezolid // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol. 54, № 12. – P. 2963-2968. doi: 10.1128/JCM.01138-16.
19. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S. et al. Clofazimine: a useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 105. – P. 1353-1359. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.023.
20. Motta I., Boeree M., Chesov D. et al. Study group on *Mycobacteria (ESGMYC)* of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Recent advances in the treatment of tuberculosis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2023. – S1198-743X(23)00339-7. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.013.
21. Nasiri M.J., Calcagno T., Hosseini S.S. et al. Role of clofazimine in treatment of *Mycobacterium avium* complex // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – 8:638306. doi: 10.3389/fmed.2021.638306.
22. Nimmo C., Millard J., van Dorp L. et al. Population-level emergence of bedaquiline and clofazimine resistance-associated variants among patients with drug-resistant tuberculosis in southern Africa: a phenotypic and phylogenetic analysis // *Lancet Microbe.* – 2020. – Vol. 1, № 4. – e165-e174. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30031-8.
23. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Metcalfe J.Z. Elucidating the role of clofazimine for the treatment of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 12. – P. 52-57. doi: 10.5588/ijtld.16.0073.
24. Oliva B., O'Neill A.J., Miller K. et al. Anti-staphylococcal activity and mode of action of clofazimine // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53. – P. 435-440.
25. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In Vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 10. – e00900-17. doi: 10.1128/AAC.00900-17.
26. Reddy V.M., O'Sullivan J.F., Gangadharam P.R. Antimycobacterial activities of riminophenazines // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – Vol. 43. – P. 615-623.
27. Schön T., Juréen P., Chryssanthou E. et al. Wild-type distributions of seven oral second-line drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 502-509. doi: 10.5588/ijtld.10.0238.
28. Shiromwar S.S., Khan A.H., Chidrawar V. A systematic review on extensively drug-resistant tuberculosis from 2009 to 2020: special emphases on treatment outcomes // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 30-44. doi: 10.37201/req/029.2022.

29. Singh K., Sharma S., Banerjee T. et al. Mutation detection and minimum inhibitory concentration determination against linezolid and clofazimine in confirmed XDR-TB clinical isolates // BMC Microbiol. –2022. – Vol. 22, № 1. – P. 236. doi: 10.1186/s12866-022-02622-x.
30. Van Ingen J., Simons S., de Zwaan R. et al. Comparative study on genotypic and phenotypic second-line drug resistance testing of Mycobacterium tuberculosis complex isolates // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 2749-2753. doi: 10.1128/JCM.00652-10.
31. World Health Organization. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: WHO, 2018.
32. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2019. – 104 p. PMID: 30946559.
33. Yano T., Kassovska-Bratinova S., Teh J.S. et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH: quinone oxido-reductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species // J. Biol. Chem. –2011. – Vol. 286. – P. 10276-10287.

#### Об авторах

**Михайлова Юлия Дмитриевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

**Макарова Марина Витальевна** – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (916) 688-98-25

e-mail: makarova75@yandex.ru

**Крылова Людмила Юрьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-70-33

e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru

**Сафонова Светлана Григорьевна** – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-08-76

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

**Литвинов Виталий Ильич** – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru