

DOI: 10.12731/2218-7405-2015-9-5  
УДК 615

## НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

**Кулманов М.Е., Ильин А.И., Ахметова Г.К.**

*В данной статье показана актуальность заболеваемости туберкулезом в мире, России, Казахстане, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью; дан обзор литературы по эффективности противотуберкулезной терапии за последние 15 лет; отражена проблема антибактериальной терапии инфекционных заболеваний, когда развивается резистентность микроорганизмов к антибиотикам, в том числе микобактерий туберкулеза к рифампицину, изониазиду и другим противотуберкулезным препаратам; описаны пути и причины распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, эффективность противотуберкулезной терапии при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью при применении стандартной терапии; приведены результаты терапевтической эффективности казахстанского препарата ФС-1: когда применение ФС-1 сопровождалось стойким абациллированием мокроты, рассасыванием инфильтрации легочной ткани у всех испытуемых, закрытием и разрешением полостей распада у большинства пациентов; выявление восстановления чувствительности микобактерий туберкулеза к ранее устойчивым противотуберкулезным препаратам в результате изменений, произошедших в структуре нуклеиновых кислот в популяциях микобактерий.*

**Ключевые слова:** *резистентность микроорганизмов; ФС-1; множественная лекарственная устойчивость; антибиотиковая устойчивость.*

## NEW APPROACH IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS WITH THE MULTIDRUG RESISTANCE

**Kulmanov M.E., Ilyin A.I., Akhmetova G.K.**

*This article shows the urgency of tuberculosis in the world, Russia, Kazakhstan, including the tuberculosis with the multidrug resistance; it gives an overview of the literature on the*

*effectiveness of TB treatment for the last 15 years; reflects the problem of the antibiotic treatment of infectious diseases when microbes develop resistance to antibiotics, including when the Mycobacteria tuberculosis develop resistance to rifampicin, isoniazid and other anti-TB drugs; describes the ways and reasons for the spread of tuberculosis with the multidrug-resistance, the effectiveness of TB treatment for the tuberculosis with the multidrug resistance when the standard therapy is used; describes the results of therapeutic efficacy of the Kazakh drug FS-1: when the application of the FS-1 was accompanied by the persistent abacillation of sputum, infiltration of lung tissue of all patients resolved, most patients' cavities got closed and resolved; it was detected that Mycobacteria tuberculosis recovered receptivity to the anti-TB drugs, to which they were resistant before, as a result of changes in the structure of nucleic acids in the populations of mycobacteria.*

**Keywords:** *resistance of microorganisms; FS-1; multidrug resistance; antibiotic resistance.*

Лекарственные средства (далее – ЛС) являются универсальным товаром, востребованным во всех странах мира, и их качественные показатели вытекают из безопасности и эффективности действия на организм человека. Объем мирового рынка ЛС в 2009 году составил более 600 миллиардов долларов США. Причем 12% транснациональных фармацевтических компаний обеспечивают более 80% мирового рынка лекарств. Создание ЛС – процесс чрезвычайно трудоемкий и дорогостоящий. Из всего количества синтезированных ЛС истинными, патентованными становятся менее 1%.

Изучение фармакотерапевтических свойств новых ЛС требует современного подхода к проведению доклинических (экспериментальных) исследований, которые включают изучение специфической фармакологической активности, общей (острой, подострой и хронической) токсичности, мутагенности, канцерогенности, аллергенности и т.п. предполагаемого лекарственного препарата. Первоочередной задачей методологии проведения доклинических исследований является установление единых правил их проведения, а также гармонизация с международными Правилами Качественной лабораторной практики (GLP).

Результаты доклинических фармакологических и токсикологических исследований новых ЛС в большинстве случаев помогают исследователям на первых этапах оценить безопасность и эффективность препарата.

Основой для проведения КИ являются Правила качественной клинической практики (GCP ICH). Принципы GCP включают планирование, проведение, мониторинг, аудит, анализ полу-

ченных данных, отчетность и документацию КИ, а также гарантируют, что это исследование научно и этически обосновано. Результаты КИ, проведенные в соответствии с требованиями GCP, являются унифицированными данными, позволяющими использовать их во всех странах для регистрации изученных ЛС, а также использования в клинической практике. Регламентирующие документы, разработанные Международными конференциями по гармонизации (ICH), трактуют данные Правила как понятие, отражающее стандарт (нормы) проведения КИ, разработанный для того, чтобы предупредить ошибки и подлог в процессе испытания ЛС и защитить права субъекта испытания.

Выполнение КИ на современном уровне позволяет не только установить механизм действия препарата, но и предсказать в клинике побочные эффекты, связанные с фармакодинамическим действием данного лекарственного препарата.

Туберкулезная инфекция в настоящее время имеет исключительную актуальность. ВОЗ констатирует, что примерно 1/3 всего населения Земли инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*. Ежегодно регистрируется 8-12 млн. новых случаев туберкулеза, 3 млн. умирают [29]. Факторами, влияющими на рост заболеваемости туберкулезом, являются ВИЧ-инфекция и приток иммигрантов из эндемичных районов [5, 17]. Согласно оценкам, во всем мире в 2013 г. МЛУ-ТБ был выявлен среди 3,5% новых и 20,5% ранее леченых случаев ТБ [29]. Таким образом, в 2013 г. развитие МЛУ-ТБ было выявлено примерно у 480 000 человек. В среднем, примерно у 9,0 % пациентов с МЛУ-ТБ был выявлен ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Если бы тестирование на лекарственную устойчивость в 2013 году было проведено среди всех зарегистрированных больных ТБ (6,1 млн. новых и ранее леченых случаев), можно было бы выявить примерно 300 000 случаев МЛУ-ТБ, более половины из которых, приходилось бы на три страны: Индию, Китай и Российскую Федерацию. Казахстан относится к 18 странам Европейского региона ВОЗ с высоким уровнем распространения туберкулеза с МЛУ ТБ. По итогам 2013 года заболеваемость туберкулезом составила 73,4 на 100 тыс. населения, в т.ч. МЛУ ТБ – 16 на 100 тыс. населения; уровень первичного МЛУ ТБ в Казахстане составил 25,264%, а приобретенного – 48,6 % (в 2012 году, соответственно – 20,8 % и 53,3%) [32].

Обострение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире связывают с нарастанием пандемии ВИЧ-инфекции [48]. Высокая инфицированность микобактериями туберкулеза и быстрое распространение ВИЧ-инфекции в той же среде (в тех же группах риска) делают прогноз сочетанной патологии крайне высоким [51]. Ко-инфекция ВИЧ считается главным фактором роста смертности от легочного туберкулеза и, наоборот, туберкулез является одной из основных причин смертности ВИЧ-инфицированных [50]. В 2013 году ВОЗ зарегистрировала

9 млн случаев заражения туберкулезом [30]. Более половины заболевших (56%) приходится на страны юго-восточной Азии и западной части Тихого океана. Наибольшее количество заражений зарегистрировано в Индии и Китае – 24% и 11% соответственно от общего числа. Новых случаев туберкулеза – 64% [30].

На пять стран – Бразилию, Российскую Федерацию, Индию, Китай и Южную Африку, входящих в группу БРИКС, приходится 46% всех случаев заболевания туберкулезом и 40% всех случаев смерти, связанных с туберкулезом [46].

Проблема усугубляется увеличением числа случаев резистентного к стандартной терапии туберкулеза. Одной из причин устойчивости микобактерий туберкулеза считают плохое выполнение требований режима лечения противотуберкулезными препаратами, в том числе и в результате развития серьезных побочных эффектов [1]. Возрастание частоты лекарственной устойчивости у пациентов приводит к распространению мультирезистентных штаммов среди остального населения с повышенным риском заболевания. Число появления новых случаев мультирезистентного туберкулеза в Казахстане составляет 14% [49]. Однако, несмотря на значительные успехи в снижении заболеваемости и смертности, в последние годы на первый план выдвигается проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (далее – МВТ). Так, в начале 80-х годов прошлого столетия первичная лекарственная устойчивость МВТ у больных туберкулезом легких не превышала 5-8 %, при этом устойчивость была к 1-2, реже к 3 препаратам. В настоящее время уже более 17 % больных туберкулезом легких с впервые установленным диагнозом выделяют лекарственно-устойчивые штаммы МВТ к 3-м и более препаратам, в том числе множественно лекарственно-устойчивые (МЛУ) штаммы МВТ [14].

Из-за отсутствия эффекта химиотерапии больные лекарственно-устойчивым туберкулезом легких длительное время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих устойчивым возбудителем. При этом основной причиной увеличения числа больных с приобретенной (вторичной) лекарственной устойчивостью является неадекватная химиотерапия впервые выявленных больных туберкулезом. Чем больше число таких больных, тем выше резервуар туберкулезной инфекции и риск распространения ее среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания туберкулезом легких с начальной (первичной) лекарственной устойчивостью МВТ [34].

В настоящее время в случае установления лекарственно-устойчивого туберкулеза стратегия лечения пациента должна быть изменена, как можно раньше с назначением резервных препаратов [28, 35, 36, 38, 43, 47]. Поэтому одной из важных проблем современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкуле-

зом легких, что имеет не только клиническое, но и эпидемиологическое значение, т.к. сокращает ее резервуар и предотвращает распространение туберкулезной инфекции, устойчивой к противотуберкулезным препаратам, не только в исправительных учреждениях, но и остального населения.

По данным некоторых авторов частота ранних рецидивов после основного курса лечения в 2000-2004 годы достигала 31,5% [18]. При этом доля пациентов, у которых сформировался хронический фиброзно-кавернозный туберкулез с МЛУ МБТ составил 70,9%. Клиническое излечение впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с выделением МЛУ МБТ составляла 13,2 и 18,8% [40]. Приведенные данные свидетельствовали о крайне низкой результативности лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ [40]. В 90-х годах добавление офлоксацина к изониазиду, рифампицину, пипразинамиду и стрептомицину через 3 месяца лечения позволяло добиться прекращения бактериовыделения у 76,9% больных с казеозной пневмонией, а при лечении без применения офлоксацина – только в 28,1% случаев, при этом частота неустраняемых нежелательных реакций при комбинации офлоксацина с основными ПТП составляла 4,5% [37]. Использование Пб режима химиотерапии с 2003 года в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» позволяло преодолевать полирезистентность МБТ к изониазиду в сочетании с другими ПТП в 100% случаев, полирезистентность к рифампицину в сочетании с другими ПТП в 95% и МЛУ в 45% [6, 19, 20, 21, 24, 39, 31]. Препараты фторхинолонового ряда демонстрируют высокую бактерицидную активность против микобактерий туберкулеза (МБТ) в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Высокая биодоступность при пероральном приеме, хорошая общая переносимость и относительно низкая стоимость делают фторхинолоны незаменимыми препаратами резервного ряда для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [42]. В руководстве ВОЗ 2011 г. в лечении МЛУ ТБ предпочтение отдается левофлоксацину, а моксифлоксацин рекомендуется применять при доказанной широкой лекарственной устойчивости. При МЛУ ТБ фторхинолоны назначаются на протяжении всего курса лечения, как в интенсивной фазе, так и в фазе продолжения, т.е. в течение 20-24 мес. непрерывной терапии.

Наиболее часто используемый во фтизиатрии левофлоксацин (Levofloxacin) – синтетическое химиотерапевтическое средство, фторированный карбоксихинолон, свободный от примесей S-энантиомер рацемического соединения. Обладает широким спектром действия. Ингибирует бактериальную топоизомеразу IV и ДНК-гиразу (топоизомеразы II типа) – ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

В концентрациях, эквивалентных или несколько превышающих подавляющие концентрации, чаще всего оказывает бактерицидное действие. *In vitro* резистентность к левофлоксацину, возникающая в результате спонтанных мутаций, формируется редко (10-9-10-10). Однако, по данным зарубежных авторов монотерапия фторхинолонами часто приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ за 10-14 дней [31, 32, 33]. Несмотря на то, что между левофлоксацином и другими фторхинолонами наблюдается перекрестная резистентность, некоторые устойчивые к другим фторхинолонам микроорганизмы могут быть чувствительны к левофлоксацину [2, 25]. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных МЛУ ТБ [52].

Проведение лечения МЛУ-ТБ в 2013 г. было начато у 97 000 пациентов, что в три раза больше, чем в 2009 году. В то же время, 39 000 пациентов (плюс неизвестное число больных, выявленных в предыдущие годы) находились в списке ожидающих своей очереди, в том числе в Казахстане, а разрыв между показателями диагностики и лечения в период между 2012 г. и 2013 г. в некоторых странах увеличился [29].

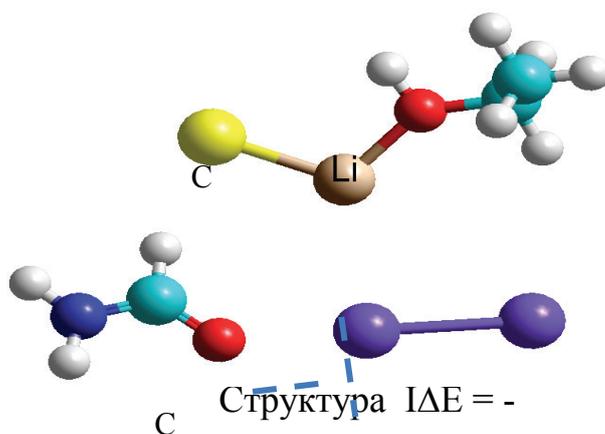
Глава ВОЗ, Маргарет Чен, на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения заявила о наступлении «пост-антибиотической эры», когда самые обычные инфекции могут снова стать смертельными [3]. В настоящее время новые лекарства практически не разрабатываются, а ресурсы старых – уже исчерпаны. Со слов д-ра Чен: «Пост-антибиотиковая эра в действительности означает конец современной медицины, которую мы знаем. Такие распространенные состояния, как стрептококковое воспаление горла или царапина на коленке ребенка, смогут снова приводить к смерти».

По данным ВОЗ, более 4 млн детей в возрасте до пяти лет ежегодно умирают от инфекционных заболеваний. Главной проблемой становится резистентность (устойчивость) бактерий к антибиотикам. В Европе бьют тревогу: уровень резистентности, например, пневмонии достиг 60% – в полтора раза больше, чем четыре года назад. В последние годы пневмония и другие инфекции, вызываемые только патогенными бактериями, резистентными к существующим антибиотикам, ежегодно уносят жизни примерно 25 тыс. европейцев [15]. В Германии в 2011 году острой кишечной инфекцией заразились более 2000 человек, более 20 человек умерли, а у 600 вследствие болезни отказали почки. Причиной стала устойчивая к ряду групп антибиотиков кишечная палочка *E. coli*, принесенная на овощах. По прогнозам ВОЗ, через десять – двадцать лет все микробы приобретут устойчивость к существующим антибиотикам.

Для решения данной проблемы в Казахстане разработан инновационный лекарственный препарат ФС-1 для комплексного применения с противотуберкулезными препаратами (ПТП)

при МЛУ ТБ, который представляет собой ионный наноструктурированный комплекс из углеводов, белков и полипептидов, иода и галогенидов щелочных и щелочноземельных элементов [26, 27].

На основании данных рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов предложена модель активного центра препарата ФС-1 [53]. Внутри декстриновой спирали находится молекулярный иод и галогенид лития, а вне декстриновой спирали молекулярный иод, который координируется полипептидом (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура комплексов йода в препарате ФС-1

Электронная структура молекулярного йода в препарате ФС-1 отличается от электронной структуры свободного йода и йода в комплексе с биоорганическими лигандами. В активном комплексе этих препаратов молекулярный йод проявляет акцепторные свойства по отношению к полипептидам и донорные по отношению к иону калия. Возможно, эта особая электронная структура йода, не встречающаяся в других лекарственных препаратах, содержащих молекулярный йод, который обуславливает низкую токсичность препарата.

В межклеточном пространстве под воздействием активного центра препарата структура вирусных или бактериальных ДНК изменяются, нуклеотиды патогенной ДНК образуют стабильный комплекс с молекулярным йодом.

Интерпретация данных УФ-спектров водного раствора препарата ФС-1 нуклеотидного триплета (аденозин-гуанозин-аденозин) квантово-химическим методом DFT/B3PW91, свидетельствует о том, что нуклеотиды бактериальной ДНК связываются с молекулярным йодом, координированным галогенидами лития [45].

В ходе клинических исследований при применении ФС-1 впервые в мировой практике в 70 % случаев выявлена реверсия ранее резистентных клинических штаммов микобактерий туберкулеза, в том числе и у больных с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-TB). Лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза при комплексной терапии ФС-1 с ПТП второго ряда становились вновь чувствительными к ранее применяемым препаратам, таким как рифампицин, протионамид, этамбутол, амикацин, капреомицин, циклосерин, офлоксацин. Причем одновременно появлялась чувствительность МБТ сразу к нескольким препаратам. К примеру, штамм МБТ у больного Т-176 стал чувствительным к протионамиду, этамбутолу, циклосерину и офлоксацину; у Т-154 – к протионамиду, офлоксацину и амикацину; у Т-59 – к циклосерину и офлоксацину; у Т-30 – к рифампицину, этамбутолу; у Т-236 – к офлоксацину и капреомицину и т.д. Следовательно, можно применять ранее применявшиеся противотуберкулезные препараты и добиться эффективности терапии, не применяя новый спектр антибактериальных препаратов.

В настоящее время проведены основные доклинические испытания [4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 22, 23, 33], в том числе изучалась *in vivo* терапевтическая эффективность ФС-1 в различных дозах при МЛУ ТБ и *in vitro* в различных концентрациях по отношению, как к чувствительному музейному штамму *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>, так к резистентным клиническим изолятам. В этих работах была доказана бактерицидная активность ФС-1 по отношению к чувствительному музейному штамму *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> и к резистентным клиническим изолятам [22, 23, 33]. В экспериментах *in vivo* доказана терапевтическая эффективность ФС-1 в дозах 2,5 и 4,0 мг/кг в комплексном применении с противотуберкулезными препаратами второго ряда (далее – ПВР), когда наблюдалось 100% абациллирование морских свинок, зараженных МЛУ ТБ, после 60 дней терапии [23, 33]. При комплексном применении препарата ФС-1 с изониазидом у морских свинок, зараженных МЛУ ТБ, был отмечен синергетический эффект, который отразился на повышении противовоспалительного эффекта, на таких клинических проявлениях как восстановление легочной ткани, ее воздушности, на гистологическом восстановлении структуры печени, селезенки [23, 33].

Результаты микробиологических исследований мокроты пациентов туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью подтвердили, что применение ФС-1 в комплексе с противотуберкулезными препаратами второго ряда (далее – ПВР) способствовали не только быстрому, но и стойкому абациллированию мокроты с последующим 100,0 % излечением пациентов [16].

В ходе клинических исследований обнаружено, что лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза при терапии ФС-1 в комплексе с ПВР через 2-4 недели восстанавливали свою чувствительность к применяемым ПТП. При изучении терапевтической эффективности лекарственного средства ФС-1 было обнаружено, что при комплексном применении препарата ФС-1 с ПТП второго ряда в культуральных исследованиях конверсия мокроты наступала в 100 % случаев при дозах ФС-1 2,0; 2,5; 3,0 и 5,0 мг/кг, в 90,0 % – при дозе 4,0 мг/кг, в контроле – 77,2 %.

При исследовании динамики рентгенологической картины в течение 6 месяцев показатели инволюции легочной ткани такие, как рассасывание, уплотнение инфильтрации наступило при дозе ФС-1 2,0; 2,5 и 5,0 мг/кг в 100,0 % случаев, в дозе 4,0 мг/кг - в 90,0 % случаев, в дозе 3,0 мг/кг – в 78,6 %, в контроле – в 50,0 % ( $P < 0.025$ ;  $P < 0.01$ ). Закрытие и разрешение полостей распада в ткани легкого наступило в 57,9 % случаев при применении дозы ФС-1 2,0 мг/кг, в 72,2 % – при дозе 2,5 мг/кг, в контроле – в 18,2 % ( $P < 0.025$ ;  $P < 0.01$ ). Через 1 год после окончания исследования клиническое излечение при применении ФС-1 наступило в 100,0 % случаев, в контрольной группе – в 72,8 %. Кроме того, в контрольной группе в 13,6 % наблюдался рецидив заболевания, а в 13,6 % – летальный исход от заболевания.

Таким образом, результаты клинических исследований подтверждают, что применение препарата ФС-1 в комплексе с противотуберкулезными препаратами второго ряда при МЛУ-туберкулезе способствовали более быстрой и стойкой конверсии мокроты, репарации и регенерации легочной ткани, в сравнении с плацебо-контролем. Для изучения молекулярных основ реверсии лекарственной чувствительности, проведено секвенирование ДНК штаммов туберкулеза. Секвенирование проводилось в компании MacroGen (Южная Корея), а также в Научном центре противоиных препаратов. Проведен анализ внутривариационной изменчивости между группами, получавшими ПТП, и ПТП совместно с ФС-1. Было найдено 28 полиморфных участков. Большинство из них были обнаружены в гипервариационных генах PE-PGRS, но также мутации были выявлены в нескольких функциональных генах, в частности: Acyl-CoA dehydrogenase, Adenylate cyclase и Phenolphthiocerol synthesis type-I polyketide synthase PpsA. На основании проведенных исследований, установлено увеличение частоты мутаций в популяции Mtb, подвергнутой воздействию ФС-1 по сравнению с контрольными группами. Полногеномный секвенс штамма SCAID 187.0 был подготовлен и зарегистрирован в международной базе данных NCBI под номером CP012506.1.

Таким образом, казахстанское лекарственное средство ФС-1 в комплексном применении с противотуберкулезными препаратами второго ряда способствовало раннему и стойкому аба-

циллированию мокроты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, репарации и регенерации легочной ткани, восстановлению чувствительности микобактерий туберкулеза к ранее устойчивым противотуберкулезным препаратам. Исследования механизма реверсии микобактерий туберкулеза продолжаются.

### Список литературы

1. Борзенко А.С., Фролов Г.А., Гагарина С.Г. Возможности коллапсотерапии при лечении деструктивного туберкулеза легких с устойчивостью возбудителя // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров: «Туберкулез в России». – М. 2007. С. 451-452.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э. и др. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования. – М., 2012. 653 с.
3. Выступление Генерального директора ВОЗ д-ра Маргарет Чен на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. <http://www.who.int/dg/speeches/2015/68th-wha/ru/>
4. Джумагазиева А.Б., Сульжик О.А., Леонова Н.В., Мырзабаева А.Н. Изучение мутагенной активности лекарственного средства ФС-1 в микробных тестах // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противоиных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 84-86.
5. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2014 г. ВОЗ. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr14\\_execsummary\\_summary\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_ru.pdf?ua=1)
6. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Казеозная пневмония (патологическая анатомия, патогенез, диагностика, клиника и лечение). – М., 2005.
7. Ибрагимова Н.А., Пономарева Г.В., Лю М.Б., Жантуарова Ж.Р., Кустова Т.С. Исследование гепатопротекторных свойств ФС-1 при алкогольной интоксикации крыс // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противоиных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 86-88.
8. Ибрагимова Н.А., Лю М.Б., Пономарева Г.В., Жанаева С.Ж., Швидко С.В. Влияние ФС-1 на морфо-функциональное состояние щитовидной железы крыс при мерказолилиндуцированном гипотиреозе // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противоиных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 88-90.
9. Исламов Р.А., Кустова Т.С., Ибрагимова Н.А., Пономарева Г.В., Лю М.Б., Острая и субхроническая токсичность нового лекарственного средства ФС-1 // Сборник тезисов докладов

- международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 92-94.
10. Исламов Р.А., Парецкая Н.А., Кустова Т.С. Токсикокинетика нового лекарственного средства ФС-1 на крысах // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 94-97.
  11. Ильин А.И., Керимжанова Б.Ф., Леонова Н.В., Грушина Т.А., Мека-Меченко Т.В. Спектр антимикробной активности лекарственного средства ФС-1 (обзор) // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 108-110.
  12. Керимжанова Б.Ф., Черноусова Л.Н., Бочарова И.В., Леонова Н.В., Ланкина М.В. Потенциал нового лекарственного средства ФС-1 в лечении экспериментального туберкулеза морских свинок // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 91-92.
  13. Касымбекова С.С., Мырзабаева А.Н., Леонова Н.В. Изучение антимикробного действия лекарственного средства ФС-1 в комбинации с  $\beta$ -лактамами антибиотиками в отношении множественноустойчивых штаммов микроорганизмов // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 97-99.
  14. Какорина Е.П., Михайлова Л.А., Михайлова Ю.В. и др. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых Российской Федерации. – М., 2006. 126 с.
  15. Костина Г. Когда антибиотики бессильны // «Эксперт», №9 (888), 2014. <http://expert.ru/expert/2014/09/kogda-antibiotiki-bessilnyi/>
  16. Ланкина М.В., Ахметова Г.К., Бельгожанова А.О., Кутулуцкая Т.В., Оспанова Г.Т., Аубакирова М.Б. Результаты бактериологических исследований больных мультирезистентным туберкулезом легких при приеме ФС-1 // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противомикробных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 106-108.
  17. Легочно-специфический иммунный ответ при туберкулезе / Ling-specific immune response in tuberculosis: Pap. 4<sup>th</sup> Annu. Meet. Int. Union Against Tubers and Lung Disease. N. Amer. Reg. W.N., Condos R., Weiden M. // Int. J. Tuberc. And Lung Disease. 2000. 4, № 2, Suppl. 1. С. 11-17. – Англ. – ISSN 1027-3719. – FR.

18. Мишин В.Ю. Кафедра фтизиопульмонологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины. *Consilium Medicum*, №3, 2008.
19. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мохирева Л.В. и др. Эффективность нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов в лечении больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН «Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких». – М., 2006. С. 109-110.
20. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Комиссарова О.Г. и др. Эффективность IIб стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник научных трудов. 2007. С. 169.
21. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И. Эффективность и переносимость нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // *Рус. мед. журн.* 2007, № 15, 18 (299). Рр. 1302-1305.
22. Определение антибактериальной активности препарата ФС-1 на микобактерии туберкулеза в эксперименте *in vitro* [Текст] / Ильин А.И., Керимжанова Б.Ф., Леонова Н.В. // *Известия НАН РК Серия Биологическая и Медицинская.* 2011. Т. 4, № 286. С. 26-35.
23. Патоморфологическая характеристика действия препарата ФС-1 на течение туберкулеза в организме зараженных животных [Текст] / Керимжанова Б.Ф., Ильин А.И., Леонова Н.В. // *Гигиена, эпидемиология и иммунология.* 2011. № 1. С. 61-64.
24. Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е., Амирова З.Р. Фторхинолоны в лекарственной терапии прогрессирующего туберкулеза. XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сб. трудов. – Казань, 2007.
25. Регистр лекарственных средств России. 2013.
26. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-3№021305, выдано Министерством здравоохранения и социального развития Республики Казахстан на препарат ФС-1 от 08.04.2015 г.
27. Патент WO2012091534 A1. Антибактериальный агент для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы / А.И. Ильин, М.Е. Кулманов. URL: <http://www.google.com/patents/WO2012091534A1?cl=ru> (дата обращения 12.07.2015).
28. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. – М., 1970. 400 с.
29. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. – СПб, Изд-во ССЗ, 2000. 370 с.

30. РИА [Электронный ресурс]. – Режим доступа: – URL: <http://ria.ru/world/20141022/1029545844.html#ixzz3kYIMPVXj> (дата обращения 02.09.2015).
31. Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Моисеева С.В. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru) – Независимое издание для практикующих врачей. ИЗДАНИЕ 973.
32. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Национальный центра проблем туберкулеза Республики Казахстан. – Алматы. 2014. С. 68.
33. Сульжик О.А., Леонова Н.В., Джумагазиева А.Б. Терапевтическая эффективность ФС-1 в комплексном применении с противотуберкулезными препаратами при экспериментальном туберкулезе // Сборник тезисов докладов международной конференции «Поиск и разработка новых противоинфекционных лекарственных средств». – Алматы, 2014. С. 122-124.
34. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра // Пробл. туб. 1997. №6. С. 9-11; Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. – Воронеж. 2007. 143 с.
35. Хоменко А.Г. Современная химиотерапия туберкулеза легких // Клиническая фармакология и терапия. 1998. № 4. С. 16-20.
36. Хоменко А.Г. Стратегия DOTS и ее распространение в России // Пробл. туб. 1999. №1. С. 4-8.
37. Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Мишин В.Ю. и др. Эффективность применения офлоксацина в комплексном лечении больных туберкулезом легких, осложненным неспецифической бронхолегочной инфекцией. Новые лекарственные препараты. 1995. Вып. 11. С. 13-20.
38. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Наумов В.Н. Особенности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Кубанский научный мед. вестник. 2001. № 4 (58). С. 23-24.
39. Челнокова О.Г. Особенности диагностики и лечения остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007.
40. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. – Воронеж, 2007.
41. Bernardo J., Yew W.W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis // Am J Respir Crit Care Med. 2009. № 180. Pp. 288-289.
42. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect Dis. 2010. № 10. Pp. 621-629.
43. Espinal M.A., Kim S.J., Suarez P.G. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries // JAMA. 2000. Vol. 283. № 19. Pp. 2537-2545.

44. Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in M. Tuberculosis // N Engl J Med. 2003. № 349 (20). Pp. 1977-1978.
45. Gulnara A. Yuldasheva, RadkaArgirova, Aleksandr I Ilin. A Quantum-Chemical Model of the Inhibition HIV-1 Intergase Action by Iodine Complex Compounds and Lithium Halogenides // J AIDS Clin Res 2015, 6:6.
46. Jacob Creswell, Suvanand Sahu, Kuldeep Singh Sachdeva, Lucica Ditiu, Draurio Barreira, Andrei Mariandyshev, Chen Mingting & Yogan Pillay. Туберкулез в странах БРИКС: задачи и возможности для лидерства в повестке дня на период после 2015 года // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения 2014; 92: 459-460. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.133116>. <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/6/13-133116/ru>
47. Iseman M.D. Tuberculosis therapy: past, present and future // Eur. Respir. J. Suppl. 2002. № 36.
48. Reid A., Scano F., Getahun H., Williams B., Dye C., Nunn P., Cock K.M., Hankins C., Miller D., Castro K.G., Raviglione M.C. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care and support: the role of tuberculosis / HIV collaboration // Lancet Infect. Dis. 2006; 6. Pp. 483-495.
49. Summary country profile for HIV/AIDS treatment scale-up: Kazakhstan / WHO.
50. Tattevin P., Chapplain J.-M., Lesprit P., Billy C., Roblot F., Alfandari S., Bernard L., Ruoveix E., Bouvet E. Tuberculosis treatment duration in France: from guidelines to daily practice // European J. of Internal Medicine. 2006. №17. Pp. 427-429.
51. Valliere S., Barker R.D. Poor performance status is associated with early death in patients with pulmonary tuberculosis // Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2006. Vol. 100. Pp. 681-686.
52. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis // EurRespir J. 2008. № 31. Pp. 904-910.
53. Yuldasheva G.A., Zhidomirov G.M., Ilin A.I. Effect of Organic Ligands with Conjugated  $\pi$ -Bonds upon the Structure of Iodine-a54. Yoon Y.S., Lee H.J., Yoon H.I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia // Int J Tuberc Lung Dis. 2005. № 9 (11). Pp. 1215-1219.

## References

1. Borzenko A. Frolov G.A., Gagarin S.G. *Vozmozhnosti kollapsoterapii pri lechenii destruktivnogo tuberkuleza legkih s ustojchivost'ju vozбудitelja* [Features collapse therapy the treatment of destructive pulmonary tuberculosis resistant to the pathogen] // Materials of the VIII Congress of Russian TB doctors: «TB in Russia». – M. 2007. Pp. 451-452.

2. Vasilyeva I.A., Samoilova A.G., A.E. Ergeshov et al. *Diagnostika i lechenie tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja. Metodicheskie materialy k provedeniju cikla tematicheskogo usovershenstvovaniya* [Diagnosis and treatment of multidrug-resistant pathogen. Methodical materials to carrying out of the cycle of thematic improvement]. – M., 2012. 653 p.
3. Statement by WHO Director-General Dr Margaret Chan at the 68th World Health Assembly <http://www.who.int/dg/speeches/2015/68th-wha/ru/>
4. Dzhumagazieva A.B., Sulzhik O.A., Leonova N.V., Myrzabaeva A.N. *Izuchenie mutagennoj aktivnosti lekarstvennogo sredstva FS-1 v mikrobnyh testah* [Study of the mutagenic activity of a medicament FS-1 in microbial assays] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 84-86.
5. Report on the global fight against TB in 2014, WHO [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr14\\_execsummary\\_summary\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_ru.pdf?ua=1)
6. Erokhin V.V., Mishin, V.Y., Chukanov V.I. *Kazeoznaja pnevmonija (patologicheskaja anatomija, patogeneza, diagnostika, klinika i lechenie)* [Caseous pneumonia (pathological anatomy, pathogenesis, diagnosis, clinical features and treatment)]. – Moscow, 2005.
7. Ibragimov N.A., Ponomarev G.V., Liu, M.B., Zhantuarova J.R., Kustova T.S. *Issledovanie gepatoprotekturnykh svoystv FS-1 pri alkohol'noj intoksikacii krysa* [The study of hepatoprotective properties of PS-1 for alcohol intoxication in rats] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 86-88.
8. Ibragimov N.A., Liu, M.B., Ponomarev G.V., Zhanaeva S.Z., S.V. Shvydko. *Vlijanie FS-1 na morfo-funkcional'noe sostojanie shhitovidnoj zhelezy krysa pri merkazolilinducirovannom girotireoze* [Influence of PS-1 to the morpho-functional state of the thyroid gland in rats at merkazolilinducirovannom girotireoze] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 88-90.
9. Islamov R.A., Kustova T.S., Ibrahimov N.A., Ponomarev G.V., Liu M.B. *Ostraja i subhronicheskaja toksichnost' novogo lekarstvennogo sredstva FS-1* [acute and sub-chronic toxicity of new drug FS-1] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 92-94.
10. Islamov R.A., Paretskaya N.A., Kustova T.S. *Toksikokinetika novogo lekarstvennogo sredstva FS-1 na kryсах* [Toxicokinetics new drug FS-1 in rats] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 94-97.

11. Ilyin A.I., Kerimzhanova B.F., Leonova N.V., Grushin T.A., Meca-Mechenko T.V. *Spektr antimikrobnogo dejstviya lekarstvennogo sredstva FS-1 (obzor)* [The spectrum of antimicrobial activity of the drug FS-1 (Review)] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 108-110.
12. Kerimzhanova B.F., Chernousova L.N. Bocharov I.V., Leonova N.V., Lankina M.V. *Potencial novogo lekarstvennogo sredstva FS-1 v lechenii jeksperimental'nogo tuberkuleza morskih svinok* [Potential new drug FC-1 in the treatment of experimental tuberculosis in guinea pigs] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 91-92.
13. Kasymbekova S.S., Myrzabaeva A.N., Leonova N.V. *Izuchenie antimikrobnogo dejstviya lekarstvennogo sredstva FS-1 v kombinacii s  $\beta$ -laktamnymi antibiotikami v otnoshenii mnozhestvennoustojchivykh shtammov mikroorganizmov* [The study of the antimicrobial action of the drug PS-1 in combination with  $\beta$ -lactam antibiotics against mnozhestvennoustojchivykh strains of microorganisms] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». 2014. – Almaty. Pp. 97-99.
14. Kakorina E.P., Mikhailova L.A., Mikhailov Yu. and others. *Tuberkulez v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor osnovnykh statisticheskikh pokazatelej po tuberkulezu, ispol'zuemykh Rossijskoj Federacii* [TB in the Russian Federation. Analytical review of the main tuberculosis statistical indicators used in the Russian Federation]. – M., 2006. 126 p.
15. Kostin M. *Kogda antibiotiki bessil'ny* [When antibiotics are powerless] / «Expert», №9 (888). 2014. <http://expert.ru/expert/2014/09/kogda-antibiotiki-bessilnyi/>
16. Lankina M.V., Akhmetov G.K., Belgozhanova A.O., Kutulutsкая T.V., Ospanov G.T., Auba-kirova M.B. *Rezul'taty bakteriologicheskikh issledovanij bol'nykh mul'tirezistentnym tuberkulezom legkih pri prieme FS-1* [The results of bacteriological studies of patients with MDR TB in the lungs receiving the FS-1] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». – Almaty. 2014. Pp. 106-108.
17. *Legochno-specificheskij immunnyj otvet pri tuberkuleze* [Pulmonary-specific immune response in tuberculosis] / Ling-specific immune response in tuberculosis: Pap. 4th Annu. Meet. Int. Union Against Tubers and Lung Disease. N. Amer. Reg. W.N., Condos R., Weiden M. // Int. J. Tuberc. And Lung Disease. 2000. 4, № 2, Suppl. 1. Pp. 11-17. – Eng. – ISSN 1027-3719. – FR.
18. Mishin, V.Y. *Kafedra ftiziopul'monologii GOU VPO MGMSU Roszdrava. Optimizacija lechenija v pervye vyjavlennykh bol'nykh tuberkulezom legkih na osnove principov dokazatel'noj mediciny* [Major Phthisiopulmonology GOU VPO MSMSU Medical University. Optimization of treatment

of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, based on the principles of evidence-based medicine]. *Consilium Medicum*, №3. 2008.

19. Mishin, V.Y., Kononets A.S., Mohireva L.V. et al. *Jeffektivnost' novogo standartnogo rezhima himioterapii s ispol'zovaniem ftorhinolonov v lechenii bol'nyh v pervye vyjavlennym destruktivnym tuberkulezom legkih* [Efficacy of the new standard chemotherapy regimen with the use of fluoroquinolones in the treatment of patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis]. Proceedings of the scientific session devoted to the 85th anniversary of CTRI RAMS «Actual problems of tuberculosis and lung diseases». – Moscow, 2006. Pp. 109-110.
20. Mishin, V.Y., Kononets A.S., Komissarov O.G. et al. *Jeffektivnost' I Ib standartnogo rezhima himioterapii pri lechenii v pervye vyjavlennyh bol'nyh tuberkulezom legkih* [Efficacy I Ib standard chemotherapy regimen in the treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis]. XVII National Congress on Respiratory Diseases. Collection of scientific papers. 2007. P. 169.
21. Mishin, V.Y., Kononets A.S., Golubeva L.I. *Jeffektivnost' i perenosimost' novogo standartnogo rezhima himioterapii s ispol'zovaniem ftorhinolonov u v pervye vyjavlennyh bol'nyh destruktivnym tuberkulezom legkih* [Efficacy and tolerability of a new standard chemotherapy regimen with the use of fluoroquinolones in newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis]. *Eng. honey. Zh.* 2007; 15, 18 (299): 1302-5.
22. *Opredelenie antibakterial'noj aktivnosti preparata FS-1 na mikobakterii tuberkuleza v jeksperimente in vitro* [Determination of the antibacterial activity of the drug FS-1 Mycobacterium tuberculosis in experiments in vitro] [Text] / Ilyin A.I., Kerimzhanova B.F., Leonova N.V. // Proceedings of the National Academy of Sciences of RK series of biological and medical. 2011. Vol. 4, № 286. Pp. 26-35.
23. *Patomorfologicheskaja harakteristika dejstvija preparata FS-1 na techenie tuberkuleza v organizme zarazhennyh zhivotnyh* [Pathological characteristics of the drug FS-1 for tuberculosis in the body of infected animals] [Text] / Kerimzhanova B.F., Ilyin A.I., Leonova N.V. // *Hygiene, Epidemiology and Immunology*. 2011. № 1. Pp. 61-64.
24. Parolina L.E., N.E. Kazimirov, Amirov Z.R. *Ftorhinolony v lekarstvennoj terapii progressirujushhego tuberkuleza* [Fluoroquinolone drug therapy of advanced tuberculosis]. XVII National Congress on Respiratory Diseases. Coll. works. – Kazan, 2007.
25. The register of medicines in Russia. 2013.
26. Certificate of registration PK-PM-3№021305, issued by the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan for preparation of the FS-1, the 04/08/2015.

27. Patent WO2012091534 A1. The antibacterial agent for the treatment of infectious diseases of bacterial origin / A.I. Ilyin, M.E. Kulmanov, URL: <http://www.google.com/patents/WO2012091534A1?cl=ru> (date of treatment 07/12/2015).
28. Rabuhin A.E. *Himioterapija bol'nyh tuberkulezom legkih* [Chemotherapy patients with pulmonary tuberculosis]. – M., 1970. P. 400.
29. Rakhmanov A.G. *VICH-infekcija. Klinika i lechenie* [HIV infection. Clinic and treatment]. – St. Petersburg, Publishing House of the GCC, 2000. 370 p.
30. RIA [electronic resource] – Access: – URL: <http://ria.ru/world/20141022/1029545844.html#ixzz3kYIMPBXj> / (date of treatment 02/09/2015).
31. Samoilova A.G., Vasiliev I.A., Baghdasaryan T.R., Moiseev S.V. *Levofloksacin v lechenii bol'nyh tuberkulezom legkih s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju возбуdivitelja* [Levofloxacin in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant pathogen] // [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru) – Independent magazine for practicing physicians. EDITION 973.
32. *Statisticheskij obzor po tuberkulezu v Respublike Kazahstan. /Ministerstvo zdravoohraneniya Respubliki Kazahstan. Nacional'nyj centra problem tuberkuleza Respubliki Kazahstan* [Statistical Review of tuberculosis in the Republic of Kazakhstan] / Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. The National Center for Tuberculosis Problems of the Republic of Kazakhstan. – Almaty. 2014. 68 p.
33. Sulzhik O.A., Leonova N.V., Dzhumagazieva A.B. *Terapevticheskaja jeffektivnost' FS-1 v kompleksnom primenenii s protivotuberkuleznymi preparatami pri jeksperimental'nom tuberkuleze* [The therapeutic efficacy of PS-1 in complex use with anti-TB drugs in experimental tuberculosis] // Abstracts of the international conference «Search and development of new anti-infective drugs». – Almaty. 2014. Pp. 122-124.
34. Khomenko A.G. *Tuberkulez vchera, segodnja, zavtra* [Tuberculosis yesterday, today, tomorrow] // *Problems. tubas.* 1997. №6. Pp. 9-11; Shilov M.V. Tuberculosis in Russia in 2006. – Voronezh. 2007. 143 p.
35. Khomenko A.G. *Sovremennaja himioterapija tuberkuleza legkih* [Modern chemotherapy of pulmonary tuberculosis] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1998. № 4. Pp. 16-20.
36. Khomenko A.G. *Strategija DOTS i ee rasprostranenie v Rossii* [The DOTS strategy and its distribution in Russia] // *Problems. tubas.* 1999. №1. Pp. 4-8.
37. Khomenko A.G., Chukanov V.I., Mishin, V.Y. et al. *Jefferktivnost' primenenija ofloksacina v kompleksnom lechenii bol'nyh tuberkulezom legkih, oslozhnennym nespecificheskoj bronholegochnoj infekciej. Novye lekarstvennye preparaty* [Efficacy of ofloxacin in treatment of patients with pul-

- monary tuberculosis complicated by nonspecific bronchopulmonary infection. New drugs]. 1995. Issue 11: 13-20.
38. Chukanov V.I., Mishin V.Yu., Naumov V.N. *Osobennosti lechenija lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza legkih* [Features of treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis] // Cuban medical research. Gazette. 2001. № 4 (58). Pp. 23-24.
39. Chelnokova O.G. *Osobennosti diagnostiki i lechenija ostroprogressirujushih destruktivnyh form tuberkuleza legkih* [Diagnosis and treatment of acutely progressive destructive forms of pulmonary tuberculosis]. Author. Dis. ... Dr. med. Sciences. – Moscow, 2007.
40. Shilov M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2006 godu* [Tuberculosis in Russia in 2006]. – Voronezh, 2007.
41. Bernardo J., Yew W.W. How are we creating fluoroquinolone-resistant tuberculosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. № 180. Pp. 288-289.
42. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect Dis*. 2010. № 10. Pp. 621-629.
43. Espinal M.A., Kim S.J., Suarez P.G. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries // *JAMA*. 2000. Vol. 283. № 19. Pp. 2537-2545.
44. Ginsburg A.S., Woolwine S.C., Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in M. Tuberculosis // *N Engl J Med*. 2003. № 349 (20). Pp. 1977-1978.
45. Yuldasheva G.A., Argirova R., Ilin A.I. A Quantum-Chemical Model of the Inhibition HIV-1 Integrase Action by Iodine Complex Compounds and Lithium Halogenides. // *J AIDS Clin Res* 2015, 6:6.
46. Jacob Creswell, Suvanand Sahu, Kuldeep Singh Sachdeva, Lucica Ditiu, Draurio Barreira, Andrei Mariandyshev, Chen Mingting & Yogan Pillay. Tuberculosis in BRICS countries: challenges and opportunities for leadership in the agenda for the post- 2015 // *Bulletin of the World Health Organization*. 2014; №92: 459-460. Doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.133116>, <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/6/13-133116/ru>
47. Iseman M.D. Tuberculosis therapy: past, present and future // *Eur. Respir. J. Suppl*. 2002. № 36.
48. Reid A., Scano F., Getahun H., Williams B., Dye C., Nunn P., Cock K.M., Hankins C., Miller D., Castro K.G., Raviglione M.C. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care and support: the role of tuberculosis / HIV collaboration // *Lancet Infect. Dis*. 2006. №6. Pp. 483-495.
49. Summary country profile for HIV / AIDS treatment scale-up: Kazakhstan / WHO.
50. Tattevin P., Chapplain J.-M., Lesprit P., Billy C., Roblot F., Alfandari S., Bernard L., Ruoveix E., Bouvet E. Tuberculosis treatment duration in France: from guidelines to daily practice // *European J. of Internal Medicine*. 2006. №17. Pp. 427-429.

51. Valliere S., Barker R.D. Poor performance status is associated with early death in patients with pulmonary tuberculosis // Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2006. Vol. 100. Pp. 681-686.
52. Migliori G.B., Lange C., Girardi E. et al. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis // Eur Respir J. 2008. № 31. Pp. 904-910.
53. Yuldasheva G.A., Zhidomirov G.M., Ilin A.I. Effect of Organic Ligands with Conjugated  $\pi$ -Bonds upon the Structure of Iodine-a-Dextrin Complexes // Biotechnology and Apply Biochemistry Biotechnology and Apply Biochemistry 2012 Jan-Feb, №59 (1). Pp. 29-34.
54. Yoon Y.S., Lee H.J., Yoon H.I. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia // Int J Tuberc Lung Dis. 2005. №9 (11). Pp. 1215-1219.

#### **ДАнные ОБ АВТОРАХ**

**Кулманов Мурат Есенгалиевич**, д-р мед. наук, профессор, академик Казахстанской Национальной Академии Естественных наук и Академии клинической и фундаментальной медицины Республики Казахстан, председатель Научного Совета

*АО Научный центр противоинфекционных препаратов  
пр. аль-Фараби, 75В, г. Алматы, Республика Казахстан  
E-mail: fesa.kz@mail.ru*

**Ильин Александр Иванович**, д-р хим. наук, академик Казахстанской Национальной Академии Естественных наук Республики Казахстан, Председатель Правления

*АО Научный центр противоинфекционных препаратов  
пр. аль-Фараби, 75В, г. Алматы, Республика Казахстан  
E-mail: ilin\_ai@mail.ru*

**Ахметова Гульшара Капановна**, канд. мед. наук, начальник отдела планирования

*АО Научный центр противоинфекционных препаратов  
пр. аль-Фараби, 75В, г. Алматы, Республика Казахстан  
E-mail: 2653488@gmail.com*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Kulmanov Murat Esengalievich**, doctor of Medical Science, Chairman of the Scientific Council  
*JSC «Scientific Centre for Anti-infectious Drugs»*

*pr. al'-Farabi, 75V, Almaty, Republic of Kazakhstan*

*E-mail: fesa.kz@mail.ru*

**Ilyin Alexander Ivanovich**, doctor of Chemical Science, President

*JSC «Scientific Centre for Anti-infectious Drugs»*

*pr. al'-Farabi, 75V, Almaty, Republic of Kazakhstan*

*E-mail : ilin\_ai@mail.ru*

**Akhmetova Gulshara Kapanovna**, candidate of Medical Science, head of Department of Clinical Trials Planning

*JSC «Scientific Centre for Anti-infectious Drugs»*

*pr. al'-Farabi, 75V, Almaty, Republic of Kazakhstan*

*E-mail: 2653488@gmail.com*