

Частота резистентности к деламамиду у *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулёзом лёгких в Российской Федерации

*С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ¹, Т. Г. СМІРНОВА¹, Е. Е. ЛАРИОНОВА¹, Е. А. КИСЕЛЕВА¹,
Ю. В. МАСЛЕННИКОВА¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ^{1,2}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», Москва, Россия

² ФГБУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Россия

Резюме

Деламамид — один из ключевых новых препаратов для лечения туберкулёза с множественной и, особенно, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, однако, ввиду его относительно недавнего внедрения в клиническую практику, данных о частоте выявления устойчивости к этому препарату недостаточно. *Цель исследования:* определить фенотипическую чувствительность к деламамиду *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от пациентов с туберкулёзом лёгких из Российской Федерации. *Материал и методы.* Исследован 271 изолят *M. tuberculosis*, выделенный от пациентов (2022–2025 гг.), отличающийся по характеру резистентности. Устойчивость к деламамиду (чистая субстанция Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Япония) определяли модифицированным методом пропорций в системе BACTEC MGIT 960, критическая концентрация деламаида — 0,06 мкг/мл. *Результаты.* Устойчивость к деламамиду была выявлена в 14,39% (39/271) случаев как у изолятов *M. tuberculosis*, чувствительных к другим противотуберкулёзным препаратам, так и у *M. tuberculosis* со спектрами резистентности, включающими от 1 до 10 препаратов (не учитывая деламамид). Частота выявления устойчивости к деламамиду у *M. tuberculosis* с сохранённой чувствительностью к рифампицину и у *M. tuberculosis* с множественной/широкой лекарственной устойчивостью достоверно не отличалась и составила 11,49 и 15,76% соответственно. Первичная устойчивость к деламамиду была определена не менее чем в 10/271 (3,69%) случаях. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о значительном уровне распространения устойчивости к деламамиду, в том числе у изолятов, не подвергавшихся воздействию этого препарата. Следовательно, необходимо совершенствовать меры контроля за распространением устойчивых к этому препарату возбудителей.

Ключевые слова: деламамид; туберкулёз; микобактерии туберкулёза; множественная лекарственная устойчивость; широкая лекарственная устойчивость; первичная резистентность

Для цитирования: Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Киселева Е. А., Масленникова Ю. В., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Частота резистентности к деламамиду у *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулёзом лёгких в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (9–10): 29–35. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-29-35>. EDN: XEACZJ.

Frequency of Resistance to Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Patients with Pulmonary Tuberculosis in the Russian Federation

*SOFYA N. ANDREEVSKAYA¹, TATIANA G. SMIRNOVA¹, ELENA E. LARIONOVA¹,
EKATERINA A. KISELEVA¹, YULIA V. MASLENNIKOVA¹,
LARISA N. CHERNOUSOVA¹, ATADZHAN E. ERGESHOV^{1,2}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² The Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Delamanid is one of the key new drugs for the treatment of multidrug-resistant and, in particular, extensively drug-resistant tuberculosis. However, due to its relatively recent introduction into clinical practice, data on the frequency of resistance detection to this drug remain limited. *The aim of the study* was to determine the phenotypic susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, isolated from patients with pulmonary tuberculosis in the Russian Federation, to delamanid. *Materials and methods.* The study included a total of 271 *M. tuberculosis* isolates with different resistance pat-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: andsofia@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: andsofia@mail.ru

EDN: XEACZJ



terns, obtained from patients in the Russian Federation (2022–2025). Resistance to delamanid (pure substance, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) was determined using a modified proportional assay in the BACTEC MGIT 960 system; the critical concentration for delamanid was 0.06 µg/mL. **Results.** Resistance to delamanid was detected in 14.39% (39/271) of cases in both *M. tuberculosis* isolates susceptible to other anti-tuberculosis drugs and *M. tuberculosis* isolates with resistance profiles including 1 to 10 drugs (excluding delamanid). The incidence of delamanid resistance in *M. tuberculosis* with retained susceptibility to rifampin and in *M. tuberculosis* with multidrug/extensive drug resistance did not differ significantly, amounting to 11.49% and 15.76%, respectively. Primary resistance to delamanid was detected in at least 3.69% (10/271) of the cases. **Conclusion.** The data obtained indicate a significant level of resistance to delamanid, including among isolates not exposed to the drug. Therefore, it is imperative to improve measures to control the spread of pathogens resistant to this antimicrobial agent.

Keywords: delamanid; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; multidrug resistance; extensive drug resistance; primary resistance

For citation: Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Larionova E. E., Kiseleva E. A., Maslennikova Yu. V., Chernousova L. N., Ergeshov A. E. Frequency of resistance to delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis in the Russian Federation. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (9–10): 29–35. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-29-35>. EDN: XEACZJ. (in Russian)

Введение

В последние годы в мире, включая Россию, отмечается рост туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [1, 2]. Возможность терапии в этом случае крайне ограничена, что снижает её эффективность и пролонгирует сроки пребывания пациента в стационаре. Критически важным компонентом противотуберкулёзной терапии туберкулёза с МЛУ/ШЛУ возбудителя становятся новые противотуберкулёзные препараты, например, деламамид, (ранее OPC-67683), разработанный компанией Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (Япония) [3, 4]. По структуре деламамид представляет собой 2-нитроимидазол — бициклический нитроимидазооксазол, аналог азомидина, выделенный из *Streptomyces eurocidicus* [5, 6]. Это антибиотик узкого спектра действия, активный только в отношении микобактерий [7].

Деламамид является пролекарством, которое активируется микобактериальной дезафлавин-зависимой нитроредуктазой (Ddn, deazaflavin-dependent nitroreductase), участвующей в окислительно-восстановительном цикле кофермента F420 [6–9]. Активный деламамид оказывает двойной противотуберкулёзный эффект: препятствует синтезу важных компонентов клеточной стенки микобактерий — метокси- и кето-миколовых кислот, а также ингибируют дыхательную цепь переноса электронов [9–12]. Полагают, что благодаря второму механизму деламамид активен в отношении дормантных микобактерий [10, 13, 14].

Деламамид демонстрирует высокую эффективность в отношении штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) с МЛУ и ШЛУ *in vitro* (диапазон МПК от ≤ 0,25 мкг/мл до > 1,6 мкг/мл) [15–17]. Активность деламамиды была доказана и в отношении фагоцитированных МБТ: в исследовании J. D. Szumowski и соавт. [14] было показано, что активность деламамиды в отношении внутриклеточных МБТ не уступала рифампицину. Концентрация делама-

ниды, достаточная для снижения числа фагоцитированных МБТ на 95%, составила 0,625 мкг/мл [9]. Также высокая эффективность деламамиды была продемонстрирована при лечении туберкулёза с МЛУ и ШЛУ возбудителя [18–21].

Ввиду недавнего внедрения деламамиды в клиническую практику, данных о частоте выявления устойчивости к этому препарату недостаточно, что делает актуальным проведение исследований, направленных на расширение знаний по проблеме.

Цель исследования — определить фенотипическую чувствительность к деламамиду МБТ, выделенных от пациентов с туберкулёзом лёгких из Российской Федерации.

Материал и методы

Клинические изоляты МБТ, отличающиеся спектрами устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (ПТП), были выделены из диагностического материала 271 больного туберкулёзом лёгких, обследованного в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022–2025 гг.

Культуры МБТ выделяли посевом деконтаминированного NALC-NaOH диагностического материала на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в системе автоматической регистрации роста микобактериальных культур BACTEC MGIT 960, согласно стандартному протоколу производителя (Becton Dickinson, США). Принадлежность изолятов к микобактериям туберкулёзного комплекса подтверждали методом ПЦР в режиме реального времени на наличие специфических для МБТ фрагментов генома («Набор реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулёзного комплекса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Амплитуб-РВ) по ТУ 9398-001-46395995-2008», Синтол, Россия). Вывод об отсутствии контаминации культуры МБТ посторонней микрофлорой делали по отсутствию роста культуры микроорганизмов на кровяном агаре при 37°C на вторые сутки инкубации.

Чувствительность МБТ к ПТП определяли модифицированным методом пропорций в системе BACTEC MGIT 960 с критическими концентрациями ПТП, установленными ВОЗ: изониазид — 0,1 мкг/мл, рифампицин — 0,5 мкг/мл, этамбутол — 5,0 мкг/мл, амикацин — 1,0 мкг/мл, капреомицин — 2,5 мкг/мл, левофлоксацин — 1,0 мкг/мл, моксифлоксацин — 0,25 и 1,0 мкг/мл, этионамид — 5,0 мкг/мл, линезолид — 1,0 мкг/мл, бедаквиллин — 1,0 мкг/мл, клофазимин — 1,0 мкг/мл, цикло-

серин — 16,0 мкг/мл [22]. Все ПТП представляли собой чистые субстанции производства Sigma-Aldrich (США).

На основании определения чувствительности к ПТП изоляты МБТ были разделены на следующие группы:

1) чувствительные ($n=38$) — изоляты, чувствительные ко всем ПТП (в контексте исследования не учитывая деламаанид);

2) монорезистентные ($n=29$) — изоляты, устойчивые к одному ПТП, кроме рифампицина (в контексте исследования не учитывая деламаанид);

3) полирезистентные ($n=20$) — изоляты, устойчивые к нескольким препаратам, сохранившие чувствительность к рифампицину;

4) с МЛУ ($n=91$) — изоляты, устойчивые к изониазиду, рифампицину и опционально к другим ПТП кроме фторхинолонов, линезолида и бедаквилина;

5) с пред-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) ($n=60$) — изоляты, устойчивые к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и опционально к другим ПТП кроме линезолида и бедаквилина;

6) с ШЛУ ($n=33$) — устойчивые к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, линезолиду и/или бедаквилину, и опционально к другим ПТП.

Исследуемый антибактериальный препарат. Для определения чувствительности к деламааниду использовали чистую субстанцию деламаанида производства Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (Япония), которую растворяли в химически чистом диметилсульфоксиде для создания стокового раствора, рабочие растворы готовили в день постановки теста лекарственной чувствительности и использовали однократно [23]. Лекарственную чувствительность к деламааниду определяли модифицированным методом пропорций в жидкой питательной среде Миддлбрука 7Н9 в системе ВАСТЕС MGIT 960 с утверждённой ВОЗ критической концентрацией деламаанида — 0,06 мкг/мл [22, 23].

Результаты

Фенотипическая устойчивость к деламааниду была выявлена в 39/271 (14,39%) случаях. В 36/39 случаев устойчивость к деламааниду была определена в культуре, выделенной при поступлении пациента. Из них для двух культур в двух повторностях теста результаты не совпали: в одной повторности был получен рост на среде с критической концентрацией деламаанида, в другой — нет. Полученный результат может свидетельствовать или о пограничной резистентности к препарату, или о наличии гетерорезистентной к деламааниду популяции МБТ. Ещё для двух изолятов устойчивость к деламааниду была определена в культуре, выделенной на 153-и и 274-е сутки пребывания больного в стационаре, и в каждом случае это была единственная выделенная культура за весь период терапии. Ещё в одном случае было зафиксировано развитие устойчивости к деламааниду: при поступлении от пациента был выделен изолят, чувствительный к деламааниду, через 336 сут — устойчивый.

Спектры фенотипической резистентности к ПТП изолятов МБТ, устойчивых к деламааниду, представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, среди устойчивых к деламааниду изолятов МБТ преобладали пре-ШЛУ штаммы с 5 препаратами в спектре резистентности: 8/39, 20,51%. Доста-

точно часто устойчивыми к деламааниду были штаммы, устойчивые ещё к одному ПТП (группа монорезистентные: 6/39, 15,38%). Обращает на себя внимание, что резистентность к деламааниду наблюдали и у штаммов, чувствительных ко всем остальным ПТП.

Учитывая, что в исследуемую выборку вошло разное число изолятов каждой категории чувствительности, была определена доля штаммов, устойчивых к деламааниду, по каждой категории (табл. 2). Как видно из табл. 2, устойчивость к деламааниду в группе штаммов с сохранённой чувствительностью к рифампицину (суммарно чувствительные, моно- и полирезистентные штаммы) определялась в 10/87 (11,49%) случаев и достоверно не отличалась от частоты выявления устойчивости к деламааниду в группе штаммов с МЛУ/ШЛУ (29/184, 15,76%).

Обсуждение

Деламаанид — новый высокоэффективный препарат для терапии туберкулёза, разработанный компанией Otsuka Pharmaceutical (Япония), получил первое глобальное одобрение в Евросоюзе в 2014 г. [24]. В нашей стране пилотные исследования по применению деламаанида для лечения туберкулёза с ШЛУ возбудителя были начаты в 2015 г., а в 2020 г. деламаанид получил регистрационное удостоверение в России в качестве противотуберкулёзного препарата [25–29].

Несмотря на то, что деламаанид применяется недавно, уже описаны случаи устойчивости к этому препарату, частота выявления которой составляла по данным разных авторов от 4,4 до 9,8% [16, 17, 20, 30–32]. Важным фактом, который был установлен при изучении устойчивости к деламааниду, является наличие первичной резистентности к этому препарату у отдельных штаммов МБТ. Проведённое в Китае исследование 220 клинических штаммов МБТ, ранее не подвергавшихся воздействию деламаанида, показало, что 3,18% из них были резистентными [16]. В Корейском мультицентровом исследовании 2010–2019 гг. было протестировано 633 изолята МБТ с МЛУ и было выявлено 3 случая устойчивости к деламааниду, причём пациенты, от которых они были выделены, или ранее не получали противотуберкулёзные препараты, или получали только ПТП первой линии [32]. В рандомизированном исследовании III фазы, проведённом в семи странах, было выявлено 0,39% случаев первичной резистентности к деламааниду.

Представленное исследование проведено как на чувствительных ко всем ПТП изолятах МБТ, так и изолятах с различным характером резистентности (в диапазоне от монорезистентности до ШЛУ), что выгодно отличает наше исследование

Таблица 1. Спектры резистентности МБТ, устойчивых к деляманиду*
Table 1. Resistance spectra of MBT resistant to delamanid*

Число препаратов в спектре	Категория по чувствительности										Всего с числом ПТП в спектре
	чувствительные		полирезистентные		МЛУ		пре-ШЛУ		ШЛУ		
	ПТП	число изолятов	ПТП	число изолятов	ПТП	число изолятов	ПТП	число изолятов	ПТП	число изолятов	
0	2										2
1		H	5								6
		Eth	1								
2				HEt	2	HR	3				5
3				HREt	2						2
4				HREtEth	4	HREtFq	1	HREtFqLzd	1		6
5						HREtCpFq	1				8
						HREtEthFq	6				
						HREthAmFq	1				
6				HREtAmCpCs	1	HREtAmFqCs	1	HREtFqBdqCfz	1		4
								HREtEthAmCpFqBdqCfz	1		
7						HREtEthAmCpFq	2				2
8								HREtEthFqBdqCfzCs	1		2
								HREtEthFqLzdBdqCfz	1		
9								HREtEthFqLzdBdqCfzCs	1		1
10								HREtEthAmCpFqBdqCfzCs	1		1
Всего изолятов в категории	2	6	2	10	12	7	39				

Примечание. * — в спектре препаратов деляманид не указан. ПТП — противотуберкулёзные препараты; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; пре-ШЛУ — пред-широкая лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость; Н — изониазид; R — рифампицин; Et — этамбутол; Eth — этионамид; Am — амикацин; Cp — капреомицин; Fq — фторхинолоны; Bdq — бедыквилин; Cfz — клофазимин; Cs — цикloserин.
Note. * — delamanid is not listed in the spectrum of drugs. ПТП — anti-tuberculosis drugs; МЛУ — multiple drug resistance; пре-ШЛУ — pre-extensive drug resistance; ШЛУ — extensive drug resistance; H — isoniazid; R — rifampicin; Et — ethambutol; Eth — ethionamide; Am — amikacin; Cp — capreomycin; Fq — fluoroquinolones; Bdq — bedaquiline; Cfz — clofazimine; Cs — cycloserine.

от большинства зарубежных, где устойчивостью к деляманиду определяют только для МЛУ/ШЛУ изолятов МБТ. Исследованная нами выборка штаммов МБТ обеспечивает репрезентативность результатов и позволяет получить более полную картину распространённости устойчивости к деляманиду и восполняет дефицит данных, касающихся первичной резистентности к препарату.

Определённым ограничением нашего исследования является отсутствие данных о предшествующей терапии пациентов. В связи с этим зафиксированные случаи устойчивости к деляманиду не могут быть однозначно классифицированы как первичные или приобретённые. Однако, учитывая, что на практике деляманид обычно не назначают пациентам с сохранённой чувствительностью к рифампицину, с большой долей уверенности можно утверждать, что в 10/271 (3,69%) случаях нами была определена первичная резистентность к деляманиду, что согласуется с описанными в литературе данными [16, 32, 33]. В публикации Ю. Д. Михайловой и др. [33] сообщалось о 2,65% первичной резистентности к деляманиду у МБТ, выделенных в России, что согласуется с полученными нами данными.

В перспективе необходимо расширение мониторинга устойчивости к деляманиду на более крупные когорты для установления точной эпидемиологической динамики и выявления региональных особенностей распространения устойчивости к деляманиду. Высокий процент устойчивости к деляманиду, в том числе первичной, подчёркивает необходимость обязательного

Таблица 2. Представленность устойчивых к деламаниду штаммов МБТ в каждой категории чувствительности
Table 2. Representation of delamanid-resistant MBT strains in each susceptibility category

Категория	Всего штаммов	Устойчивых к деламаниду	
		абс.	%
Чувствительные	38	2	5,26
Монорезистентные	29	6	20,69
Полирезистентные	20	2	10,00
МЛУ	91	10	10,99
пре-ШЛУ	60	12	20,00
ШЛУ	33	7	21,21
С сохранённой чувствительностью к рифампицину	87	10	11,49
МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ	184	29	15,76

Примечание. МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; пре-ШЛУ — пред-широкая лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость.

Note. МЛУ — multiple drug resistance; пре-ШЛУ — pre-extensive drug resistance; ШЛУ — extensive drug resistance.

тестирования чувствительности к деламаниду до начала терапии и совершенствования мер контроля по распространению устойчивости возбудителя к этому препарату. Актуально изучение механизмов формирования устойчивости к деламаниду для разработки и внедрения быстрых ПЦР-тестов для скрининга основных мутаций, ассоциированных с устойчивостью к этому препарату.

Заключение

При исследовании клинических изолятов МБТ, отличающихся по характеру резистентности к ПТП, выделенных от 271 больного туберкулёзом лёгких в 39/271 (14,39%) случаях была выявлена устойчивость к деламаниду. Устойчивость к деламаниду была выявлена у изолятов МБТ всех категорий, включая чувствительные ко всем ПТП и штаммы с ШЛУ. Частота выявления устойчивости к деламаниду у МБТ с сохранённой чувствительностью к рифампицину и у МБТ с МЛУ/ШЛУ достоверно не отличалась и составила 11,49 и 15,76% соответственно. В одном случае у МБТ с ШЛУ было зафиксировано развитие устойчивости к деламаниду в процессе химиотерапии за период до 336 суток. Первичная устойчивость к де-

ламаниду была выявлена по крайней мере в 10/271 (3,69%) случаях. Полученные данные демонстрируют высокий уровень частоты выявления устойчивости к деламаниду клинических изолятов МБТ в современных условиях и диктуют необходимость совершенствования мер по контролю за распространением МБТ с первичной и приобретённой устойчивостью к этому препарату.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Андреевская С. Н. — обзор литературы, анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Смирнова Т. Г. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; Ларионова Е. Е. — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Киселева Е. А., Масленникова Ю. В. — выполнение исследований; Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. — разработка дизайна исследований, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Комплексный подход к проблеме устойчивости *M. tuberculosis* к деламаниду: частота выявления, механизмы, синергизм»

Литература/References

- Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
- Яблонский П. К., Вишневецкий Б. И., Соловьева Н. С., Галкин В. Б. Частота и структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* при туберкулёзе лёгких и внелёгочной локализации. Туберкулёз и болезни лёгких. 2024; 102 (1): 40–45. doi: <https://doi.org/0.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45>. [Yablonskiy P. K., Vishnevskiy B. I., Solovyova N. S., Galkin V. B. Frequency and structure of drug resistance of *M. tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2024; 102 (1): 40–45. doi: <https://doi.org/0.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45>. (in Russian)]
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Saliu O. Y., Crismale C., Schwander S. K., Wallis R. S. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. J Antimicrob Chemother. 2007; 60 (5): 994–8. doi: [10.1093/jac/dkm291](https://doi.org/10.1093/jac/dkm291).
- Igarashi M. Development of new antituberculosis drugs from natural products. Biosci Biotechnol Biochem. 2017; 81 (1): 32–37. doi: [10.1080/09168451.2016.1248369](https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1248369).
- Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M., Kuroda H., Hashizume H., Tomishige T. et al. Synthesis and antituberculosis activity of a Novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. J Med Chem. 2006; 49 (26): 7854–60. doi: [10.1021/jm060957y](https://doi.org/10.1021/jm060957y).
- Khoshnood S., Taki E., Sadeghifard N., Kaviar V. H., Haddadi M. H., Farshadzadeh Z. et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Front Microbiol. 2021; 12: 717045. doi: [10.3389/fmicb.2021.717045](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717045).
- Greening C., Ahmed F. H., Mohamed A. E., Lee B. M., Pandey G., Warden A. C. et al. Physiology, biochemistry, and applications of F420- and fo-dependent redox reactions. Microbiol Mol Biol Rev. 2016; 80 (2): 451–93. doi: [10.1128/MMBR.00070-15](https://doi.org/10.1128/MMBR.00070-15).
- Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Tsubouchi H., Sasaki H. et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazo-oxazole derivative

- with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): e466. doi: 10.1371/journal.pmed.0030466.
10. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H. I., Ha Y. H., Niyomrattanakit P., Ledwidge R. et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science.* 2008; 322 (5906): 1392–5. doi: 10.1126/science.1164571.
 11. Kumar D., Negi B., Rawat D. S. The anti-tuberculosis agents under development and the challenges ahead. *Future Med Chem.* 2015; 7 (15): 1981–2003. doi: 10.4155/fmc.15.128.
 12. Manjunatha U., Boshoff H. I., Barry C. E. The mechanism of action of PA-824: novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol.* 2009; 2 (3): 215–8. doi: 10.4161/cib.2.3.7926.
 13. Chen X., Hashizume H., Tomishige T., Nakamura I., Matsuba M., Fujiwara et al. M. et al. Delamanid kills dormant *Mycobacteria in vitro* and in a guinea pig model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (6): e02402–16. doi: 10.1128/AAC.02402-16.
 14. Szumowski J. D., Lynch J. B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 677–682. doi: 10.2147/DDDT.S60923.
 15. Stinson K., Kurepina N., Venter A., Fujiwara M., Kawasaki M., Timm J. et al. MIC of delamanid (OPC-67683) against *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates and a proposed critical concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (6): 3316–22. doi: 10.1128/AAC.03014-15.
 16. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y. et al. Comparison of *in vitro* activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38 (7): 1293–1296. doi: 10.1007/s10096-019-03551-w.
 17. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, bedaquiline, and linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea. *Ann Lab Med.* 2018; 38 (6): 563–568. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.563.
 18. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittler N. et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15 (7): 949–54. doi: 10.5588/ijtld.10.0616.
 19. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012; 366 (23): 2151–60. doi: 10.1056/NEJMoa1112433.
 20. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr., Ticona E., Segura P. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7 (3): 249–259. doi: 10.1016/S2213-2600 (18)30426-0.
 21. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2013; 41 (6): 1393–400. doi: 10.1183/09031936.00125812.
 22. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
 23. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
 24. Ryan N. J., Lo J. H. Delamanid: first global approval. *Drugs.* 2014; 74 (9): 1041–5. doi: 10.1007/s40265-014-0241-5.
 25. Maryandyshv A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T. D. et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23 (10): 1718–21. doi: 10.3201/eid2310.170834.
 26. Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б., Перхин Д. В., Свешиникова О. М. и др. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких.* 2019; 97 (11): 67–68. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>. [Maryandyshv A. O., Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M. et al. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019; 97 (11): 67–68. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>. (in Russian)]
 27. Гайда А. И., Свешиникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Нухишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых про тивотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96 (7): 5–10. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10>. [Gayda A. I., Sveshnikova O. M., Verkhovaya V. N., Makhmaeva S. V., Nikishova E. I., Maryandyshv A. O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk region. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018; 96 (7): 5–10. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10>. (in Russian)]
 28. Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2019; 97 (12): 62–63. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63>. [Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B. The experience of using delamanid in the Chechen Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019; 97 (12): 62–63. (in Russian)]
 29. Зимина В. Н., Викторова И. Б. Деламанид — новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2021; 99 (2): 58–66. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66> [Zimina V. N., Viktorova I. B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021; 99 (2): 58–66. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>. (in Russian)]
 30. Schena E., Nediakova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S. et al. Delamanid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the resazurin microtitre assay and the BACTECTM MGITTM 960 system. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (6): 1532–9. doi: 10.1093/jac/dkw044.
 31. Pang Y., Zong Z., Huo F., Jing W., Ma Y., Dong L. 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; 61 (10): e00900–17. doi: 10.1128/AAC.00900-17.
 32. Lee T., Lee S. J., Jeon D., Lee H. Y., Kim H. J., Kang B. H. et al. Additional drug resistance in patients with multidrug-resistant tuberculosis in Korea: a multicenter study from 2010 to 2019. *J Korean Med Sci.* 2021; 36 (26): e174. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e174.
 33. Михайлова Ю. Д., Макарова М. В., Крылова Л. Ю., Носова Е. Ю., Жиркова С. А., Уштанит А. И. и др. Изучение чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к деламаниду с использованием автоматизированной системы BACTECTM MGITTM 960. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2024; 12 (4): 25–35. doi: <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-25-35>. [Mikhailova Y. D., Makarova M. V., Krylova L. Y., Nosova E. Y., Zhirkova S. A., Ushitanit A. I. et al. Study of drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to delamanid using BACTECTM MGITTM 960 automated system. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases.* 2024; 12 (4): 25–35. doi: <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-25-35>. (in Russian)]

Поступила / Received 07.10.2025

Принята в печать / Accepted 15.10.2025

Информация об авторах

Андреевская Софья Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4589-6133. eLIBRARY SPIN-код: 4775-1459

Смирнова Татьяна Геннадьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2886-1745. eLIBRARY SPIN-код: 4609-2105

Ларионова Елена Евгеньевна — к. б. н., старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Ми-

About the authors

Sofya N. Andreevskaya — Ph. D in Medicine, Leading Researcher at the Department of Microbiology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4589-6133. eLIBRARY SPIN code: 4775-1459

Tatiana G. Smirnova — Ph. D in Medicine, Leading Researcher at the Department of Microbiology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2886-1745. eLIBRARY SPIN: 4609-2105

Elena E. Larionova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Department of Microbiology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of

нобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6032-175X. eLIBRARY SPIN-код: 5415-6083

Киселева Екатерина Андреевна — лаборант-исследователь отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3296-407X. eLIBRARY SPIN-код: 3257-5212

Масленникова Юлия Васильевна — лаборант-исследователь отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия

Черноусова Лариса Николаевна — д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6288-7549. eLIBRARY SPIN-код: 2267-8867

Эргешов Атаджан Эргешович — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия; профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрав России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2494-9275. eLIBRARY SPIN-код: 8372-1666

the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6032-175X. eLIBRARY SPIN: 5415-6083

Ekaterina A. Kiseleva — Laboratory Research Assistant at the Department of Microbiology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3296-407X. eLIBRARY SPIN code: 3257-5212

Yulia V. Maslennikova — Laboratory Research Assistant at the Department of Microbiology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

Larisa N. Chernousova — D. Sc. in Biology, Professor, Chief Researcher at the Department of Microbiology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6288-7549. eLIBRARY SPIN: 2267-8867

Atadzhan E. Ergeshov — D. Sc. in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor at the Department of Phthisiology and Pulmonology, The Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2494-9275. eLIBRARY SPIN: 8372-1666