

# Противотуберкулёзные свойства метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида

Б. С. КИБРИК, О. Г. ЧЕЛНОКОВА, Л. М. ТЕРЕХИНА, О. Ю. СОСНИНА

Ярославская государственная медицинская академия,  
Ярославская областная клиническая туберкулёзная больница, Ярославль

## Antituberculosis Properties of Methylthioxotetrahydropyrimidine Sulfonisonicotinoyl Hydrazide

B. S. KIBRIK, O. G. CHELNOKOVA, L. M. TEREKHINA, O. YU. SOSNINA

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl  
Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl

Изучены противотуберкулёзные свойства метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида (МСГ), зарегистрированного в России как тубосан в классе иммуотропных препаратов, на 78 клинических штаммах *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Установлено, что препарат обладает выраженной противотуберкулёзной активностью в концентрации 60 и 80 мкг/мл. В отношении чувствительных штаммов микобактерий МСГ оказывал бактерицидное действие. Исследуемый препарат оказывал бактерицидное действие на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ (при МПК изониазида 1 мкг/мл) в 75% случаев и бактериостатическое — в 25% случаев. При устойчивости микобактерий туберкулёза к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл наблюдалось противотуберкулёзное действие МСГ в 47% случаев. Применение препарата в комплексном лечении 102 больных с деструктивными формами туберкулёза в суточной дозе 800—1200 мг в течение 2—5 месяцев у 75% больных привело к выраженной клинико-рентгенологической положительной динамике процесса. Наблюдалось закрытие полостей распада у 30% больных и уменьшение размеров деструкций до 0,5—2 см у 45% больных. В контрольной группе из 40 больных только у 40% была получена незначительная динамика деструктивных процессов. Отмечена хорошая переносимость больными применённого препарата. Наблюдалось улучшение показателей иммунного статуса с увеличением общего количества Т-лимфоцитов и показателей фагоцитоза. Результаты исследования выявили эффективность применения МСГ в комплексном лечении больных туберкулёзом на фоне роста числа случаев лекарственно-устойчивого туберкулёза.

**Ключевые слова:** метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид, противотуберкулёзные свойства, иммуностимулирующее действие, лечение лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Antituberculosis properties of methylthioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide (MSH) registered in Russia under the name of tubosan of the class of immunotropic agents were investigated with the use of 78 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). In concentration of 60 or 80 mcg/ml the drug showed significant antituberculosis activity. The effect of MSH on drug susceptible MBT was bactericidal. The effect of MSH on the drug resistant MBT (with the isoniazid MIC of 1 mcg/ml) was bactericidal in 75% of the cases and bacteriostatic in 25% of the cases. With the use of MBT resistant to isoniazid in a concentration of 10 mcg/ml the antituberculosis effect was observed in 47% of the cases. The complex treatment of 102 patients with destructive forms of tuberculosis in a daily dose of 800—1200 mg for 2—5 months provided significant clinicoroentgenologic positive dynamics of the process in 75% of the patients. The destructive cavities closed up in 30% of the patients and reduction of the destruction dimensions up to 0.5—2 cm was stated in 45% of the patients. In the control group of 40 patients insignificant dynamics of the destructive processes was observed only in 40% of the patients. Satisfactory tolerability of the drug was registered. The immunity status parameters improved with increase of the total number of T-lymphocytes and phagocytosis indices. The study showed that MSH was efficient in complex therapy of tuberculosis patients allow for increased number of cases with drug resistant tuberculosis.

**Key words:** methylthioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide, antituberculosis properties, immunostimulating action, therapy of drug resistant tuberculosis.

В XXI веке продолжает расти число больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких,

приобретая угрозу эпидемического распространения. Противотуберкулёзные препараты, применяемые с 40—60 гг. XX века, сегодня являются неэффективными при лечении более чем у 30—50% впервые выявленных больных и более чем 70% больных, ранее получавших лечение [1—3]. По-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 150000 Ярославль, Волжская набережная 37/2, 19. Кафедра фтизиатрии Ярославской государственной медицинской академии

следние в группе препаратов для лечения туберкулёза — фторхинолоны были созданы и применяются с 80-х гг. XX столетия [2]. Прошло более 30 лет, однако других препаратов для этиотропного лечения резистентных форм туберкулёза не предложено. В это время появилась и нарастает проблема тотальной лекарственной устойчивости микобактерий, включая устойчивость и к фторхинолонам [2, 3].

В сложившихся условиях особого внимания заслуживает разработка отечественными учеными (Н. М. Голощаповым и соавт. [4,5]) препарата метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизокотиноил гидразид (МСГ). Препарат был успешно использован Н. М. Голощаповым и соавт. для лечения лепры и туберкулёза в качестве антимикобактериального и иммуностимулирующего средства [4,5]. Наши клинические исследования показали высокую эффективность МСГ в лечении больных с остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулёза лёгких, в том числе у 80% из них с лекарственной устойчивостью микобактерий [6, 7]. МСГ лишь ограниченно использовался во фтизиатрии и его противотуберкулёзные свойства остаются недостаточно изученными. Препарат был синтезирован по новой технологии в 2003 г. [8] и зарегистрирован в России в фармакологической группе иммуностимуляторов как Тубосан (ЛСР 006593/08 — 140808, Код АТХ L03).

Нами была поставлена цель изучить противотуберкулёзную активность МСГ *in vitro* и оценить клиническую эффективность его применения в комплексном лечении больных туберкулёзом.

## Материал и методы исследования

В исследовании использован метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизокотиноил гидразид, представляющий собой препарат Тубосан в капсулах по 200 мг производства ЗАО «Биофарм Право-Альфа». Изучение противотуберкулёзной активности МСГ проведено на 78 клинических штаммах микобактерий туберкулёза (МБТ). Исследование проводили в соответствии с методикой, описанной в руководстве по доклиническому изучению противотуберкулёзных препаратов [9]. В исследовании *in vitro* использована среда Левенштейна-Йенсена. Подсчёт колоний на среде проводили через 21 день. Оценку массивности роста МБТ или его отсутствие на среде подтверждали с помощью простой микроскопии при окраске препаратов по Цилю — Нильсену. Использована следующая шкала оценки массивности роста МБТ на средах:

«-» — отсутствие роста МБТ на средах и отрицательный результат при микроскопии с окраской по Цилю — Нильсену;  
«+» — при росте МБТ от единичных колоний до 20 колоний;

«++» — при росте МБТ от 20 до 100 колоний;

«+++» — при росте более 100 колоний [9, 10].

Эффективность препарата оценивали как бактерицидную активность при полном подавлении роста МБТ по сравнению с контролем. При уменьшении массивности роста МБТ в соотношении контроль/опыт +++/++, ++/+ и +++/++ действие препарата оценивали как бактериостатическое.

Обращали внимание на изменение характеристики колоний при сравнении контроля и опыта. Изменение культуральных свойств в виде формирования влажных гладких колоний

с изменением цвета оценивали как формирование S-колоний, что интерпретировалось как дополнительное проявление бактериостатического действия препарата при наличии характерных R-колоний на средах с контролем [10].

Изучены следующие концентрации МСГ: 20, 60, 80 и 100 мкг/мл. Контролем служили образцы тех же культур МБТ на средах без препаратов. Противотуберкулёзную активность исследуемого препарата сравнивали с изониазидом в концентрациях 1 и 10 мкг/мл.

Клиническая эффективность применения тубосана в комплексном лечении изучена у 102 больных туберкулёзом лёгких с деструктивными процессами и бактериовыделением (основная группа). Из них у 82 больных выявлена устойчивость микобактерий к изониазиду, ещё у 20 больных наблюдалась непереносимость изониазида. Контрольную группу составили 40 больных деструктивными формами туберкулёза с бактериовыделением, из них у 20 больных наблюдалась устойчивость микобактерий к изониазиду, а у 20 больных наблюдалась непереносимость изониазида. Тубосан был включён в комплексное лечение в сочетании с 3—4 противотуберкулёзными препаратами согласно спектру чувствительности микобактерий у наиболее тяжёлой категории впервые выявленных больных с деструктивным туберкулёзом лёгких. Препарат использовали в суточной дозе 800 мг у 82 больных и в дозе 1200 мг у 20 больных, начиная со 2—3 недели лечения. Курс лечения исследуемым препаратом составил 2 месяца у 50 больных и 3—5 месяцев у 30 больных. Изучены показатели иммунного статуса у 30 больных до начала курса лечения тубосаном и по его завершению. Определялись показатели клеточного иммунитета CD3, CD4, CD8, CD26 и CD19. Оценивался фагоцитоз по фагоцитарному числу и фагоцитарной активности, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

## Результаты и обсуждение

В первой серии исследований изучена активность МСГ в диапазоне концентраций 20, 60, 80 и 100 мкг/мл в отношении 17 клинических штаммов МБТ (табл. 1). Установлено, что при лекарственной чувствительности МБТ к изониазиду на всех средах с МСГ отсутствовал рост колоний возбудителя (рис. 1). В последующей серии экспериментов на 20 клинических штаммах МБТ с сохранением чувствительности ко всем препаратам мы подтвердили эффективность действия исследуемого препарата по подавлению роста МБТ (табл. 2), что наглядно демонстрирует выраженную противотуберкулёзную активность МСГ.

При устойчивости штаммов МБТ к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, но при сохранении чувствительности к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл уменьшение массивности роста колоний и их отсутствие стабильно наблюдалось на средах с МСГ в концентрации 60 и 80 мкг/мл (см. табл. 1). При устойчивости МБТ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл отмечена наименьшая активность исследуемого препарата в виде бактериостатического и в одном случае бактерицидного действия (см. рис 2). Корреляции эффективности действия МСГ с другими препаратами, кроме изониазида, к которым были устойчивы штаммы МБТ, не наблюдалось (см. табл. 1).

По результатам первой серии экспериментов установлено, что противотуберкулёзная активность МСГ наиболее выражена в концентрациях

**Таблица 1.** Оценка роста клинических штаммов МБТ с разной лекарственной устойчивостью на средах с МСГ в концентрации 20, 60, 80 и 100 мкг/мл в сравнении с контролем (без препаратов) и на средах с и изониазидом в концентрации 1 и 10 мкг/мл

№ п/п	№ культуры	ЛУ МБТ	Оценка массивности роста МБТ на средах						
			контроль	изониазид, мкг/мл		МСГ, мкг/мл			
				1	10	20	60	80	100
1	2871	ЛЧ МБТ	+++	—	—	—	—	—	—
2	4787	ЛЧ МБТ	+++	—	—	—	—	—	—
3	4564	ЛЧ МБТ	+++	—	—	—	—	—	—
4	4513	SHROfPAS	+++	+++	—	+++	+	+	—
5	4701	SHRRCap	+++	+++	—	+	+	+	++
6	5032	SHREb	+++	+++	—	+++	+	+	++
7	5170	SHRKEtEbOf	+++	+++	—	+++	—	—	+
8	5245	SH	+++	+++	—	+++	—	—	+++
9	5033	SHRRCs	+++	+	—	++	—	—	—
10	2904	SHRRCap	+++	+++	—	+++	+	+	+++
11	5090	SHRKEtCapPAS	+++	+++	—	+++	++	++	+++
12	5166	SHR	+++	+++	—	+++	+	+	+++
13	4326	SHR	+++	+++	—	+++	+	+	++
14	4455	SHRPAS	+++	+++	—	+++	+	+	++
15	4546	SHRKEtEbCapPAS	+++	+++	+++	+++	++	++	+++
16	5007	SHREbPAS	+++	+++	+++	+++	+	+	+++
17	4737	SH	+++	+++	+++	+++	—	—	—

**Примечание.** ЛЧ МБТ — лекарственно-чувствительные штаммы МБТ; ЛУ МБТ — лекарственно-устойчивые МБТ; Контроль — рост МБТ на среде без препаратов. Н — изониазид; S — стрептомицин; R — рифампицин; K — канамицин; Et — этионамид; Eb — этамбутол; Cap — капреомицин; PAS — ПАСК; Cs — циклосерин; Of — офлоксацин.

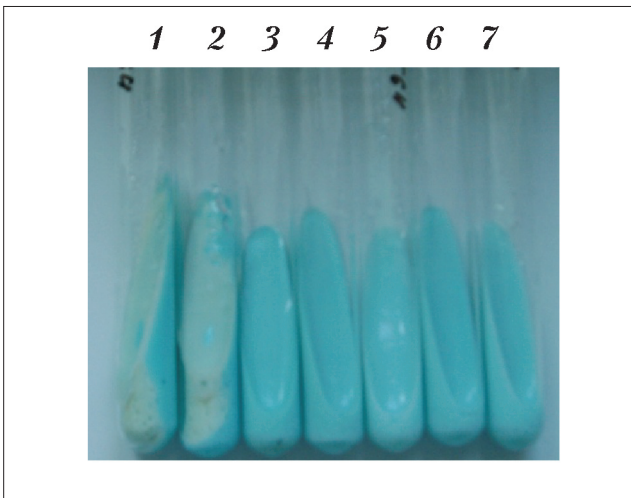
**Таблица 2.** Сравнение массивности роста МБТ на средах с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл, средах с изониазидом и контрольных средах (без препаратов) в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ

Характеристика штаммов МБТ	Массивность роста МБТ на различных средах						Всего штаммов МБТ абс. ч.
	отсутствие роста МБТ на средах с МСГ		уменьшение массивности роста МБТ на средах с МСГ		массивность роста МБТ на средах с МСГ, аналогичная росту МБТ на средах с изониазидом и на контрольных средах		
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Чувствительность МБТ к изониазиду сохранена	20	100	—	—	—	—	20
Устойчивость МБТ к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл	30	75	10	25	—	—	40
Устойчивость МБТ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл	5	29	3	18	9	53	17

60 и 80 мкг/мл, что можно определить «рабочей» активностью препарата. В более низкой — 20 мкг/мл и высокой — 100 мкг/мл концентрациях исследуемый препарат проявляет бактериостатическое действие.

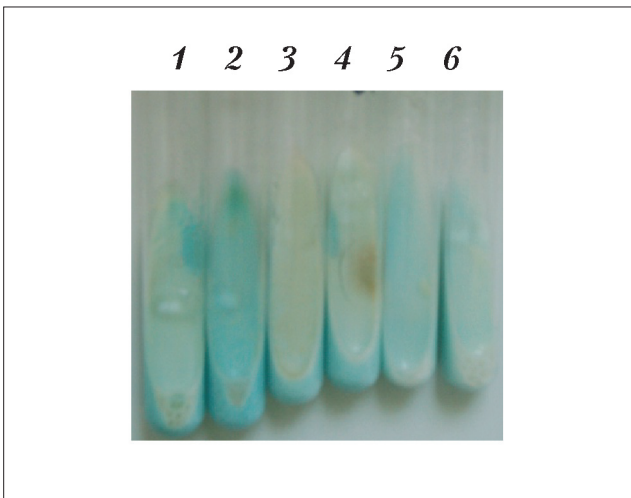
Во второй серии экспериментов была изучена противотуберкулезная активность МСГ в концентрации 60 и 80 мкг/мл на 40 клинических штаммах МБТ, обладающих устойчивостью к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл и сохраненной чувствительностью к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл (см. табл. 2). На средах с МСГ регистрировалось отсутствие роста колоний в 30 из 40 случаев (75%) (рис. 3) и значительное уменьшение массивности роста колоний в 10 из 40 случаев (25%).

В третьей серии экспериментов изучено действие МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл на 17 устойчивых к изониазиду (в концентрации 10 мкг/мл) штаммах МБТ, из них 15 штаммов с разной лекарственной устойчивостью и 2 штамма с множественной лекарственной устойчивостью. На средах с исследуемым препаратом в концентрациях 60 и 80 мкг/мл наблюдалось отсутствие роста колоний в 5 из 17 случаев (29%), уменьшение роста колоний в 3 из 17 случаев (18%) с изменением типа колоний (рис. 4). Сохранялся массивный рост МБТ в 9 из 17 случаев (53%). При сохранении массивного роста колоний на средах с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл в 5 из 17 случаев регистрировалось изме-



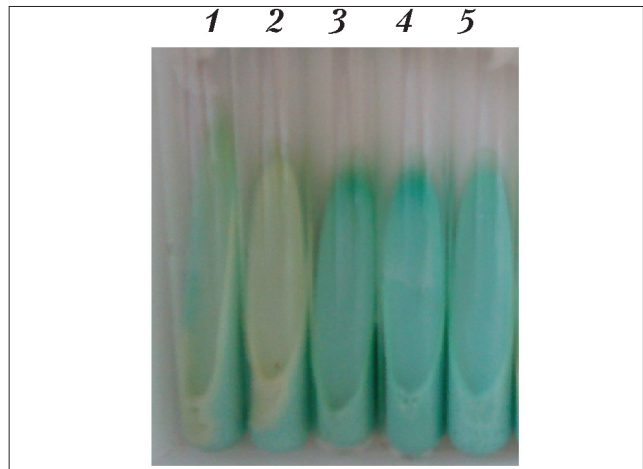
**Рис. 1.** Бактерицидное действие МСГ на лекарственно-чувствительные штаммы МБТ в концентрации 20, 60, 80 мкг/мл в сравнении с контролем (без препаратов) и на средах с изониазидом в концентрации 1 и 10 мкг/мл.

1 и 2 пробирки — контроль (среды без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 3 и 4 пробирки — среды с изониазидом в концентрациях 1 и 10 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ; 5, 6 и 7 пробирки — среды с МСГ в концентрациях 20, 60 и 80 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ.



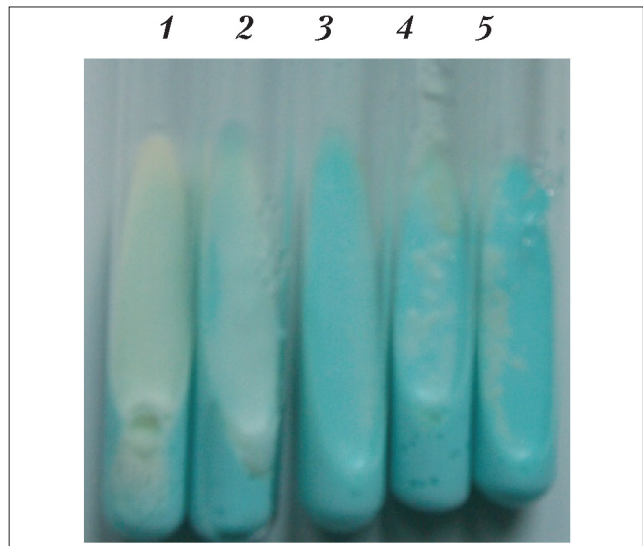
**Рис. 2.** Бактериостатическое действие МСГ на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ в концентрации 60 и 80 мкг/мл в сравнении с контролем (без препаратов) и на средах с изониазидом в концентрации 1 и 10 мкг/мл.

1 и 2 пробирки — контроль (среды без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 3 и 4 пробирки — среды с изониазидом в концентрациях 1 и 10 мкг/мл: массивный рост колоний МБТ; 5 и 6 пробирки — среды с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл: наблюдается меньшее число колоний МБТ, по сравнению с другими пробирками с изониазидом и контролем (без препаратов).



**Рис. 3.** Бактерицидное действие МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/кг на штаммы МБТ, устойчивые к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, но при сохранении чувствительности к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл.

1 пробирка — контроль (среда без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 2 пробирка — среда с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл: массивный рост колоний МБТ; 3 пробирка — среда с изониазидом в концентрации 10 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ; 4 и 5 пробирки — среды с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ.



**Рис. 4.** Бактериостатическое действие МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл на штаммы МБТ, устойчивые к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл.

1 пробирка — контроль (среда без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 2 пробирка — среда с изониазидом в концентрации 10 мкг/мл: массивный рост колоний МБТ шероховатых, сухих, серо-жёлтого цвета; 3 и 4 пробирки — среды с МСГ в концентрации 60 мкг/мл: наблюдается меньшее количество колоний МБТ и изменение типа колоний на влажные, слизистые; 5 пробирка — среда с МСГ в концентрации 80 мкг/мл: наблюдается наименьшее количество колоний МБТ (влажных, слизистых).



**Таблица 3. Влияние лечения тубосаном в течение месяца на иммунологические показатели у больных туберкулёзом**

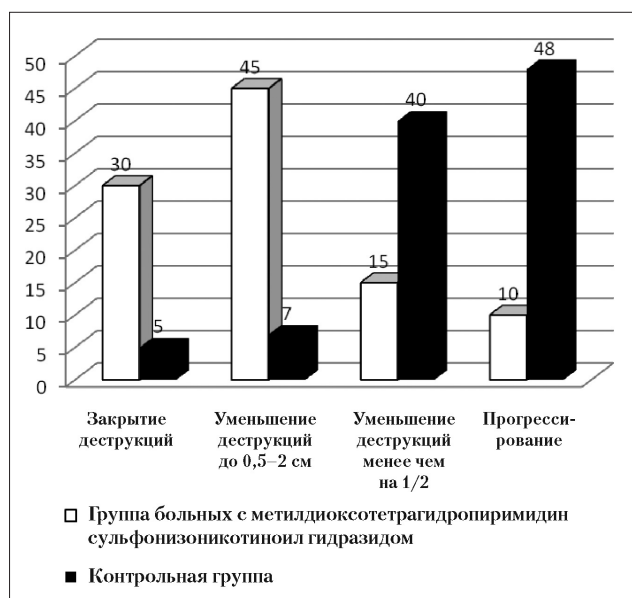
Иммунологические показатели	Контроль (здоровые доноры, n=33)	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)
CD3 лимфоциты, %	73±6	65±4	68±4
CD4 лимфоциты, %	41±4	39±4	40±4
CD8 лимфоциты, %	26±5	31±3	31±4
CD16 лимфоциты, %	14±2	16±3	15±3
CD19 лимфоциты, %	7±2	16±3	17±3
CD4/CD8 иммунорегуляторный индекс	1,62±0,5	1,25±0,22	1,29±0,24
Фагоцитарное число	6±1,1	5±2	9±3
Фагоцитарная активность	72±4	35±9	47±10
Спонтанная хемилюминесценция ×10 <sup>4</sup> имп./мин	1,4±1,1	1,5±2,04	3,6±7,6
Индукцированная хемилюминесценция ×10 <sup>4</sup> имп./мин	3,1±2,2	0,74±1,02	0,8±1,3
Коэффициент активации нейтрофилов	2,2±1,9	1,04±1,63	1,34±2,28

нение типа колоний (29%), что отмечали как дополнительный признак бактериостатического действия препарата.

Таким образом, результаты исследования *in vitro* показали наличие у МСГ выраженной противотуберкулёзной активности, в том числе на резистентные к изониазиду штаммы МБТ, обладающие множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

При изучении клинической эффективности применения тубосана у больных наблюдалось ускоренное на 2–3 недели, по сравнению с контрольной группой, значительное уменьшение и купирование симптомов интоксикации в течение 2 месяцев. Через 3–4 недели лечения с включением исследуемого препарата интоксикация сохранялась на прежнем уровне лишь у 36% больных, а в группе сравнения в 2 раза чаще — у 72% больных. Отмечена хорошая переносимость тубосана в суточных дозах 800 и 1200 мг, в том числе у 20 больных с непереносимостью изониазида. Побочных реакций при приёме исследуемого препарата не наблюдалось.

При исследовании иммунного статуса у больных деструктивным туберкулёзом до начала лечения тубосаном были констатированы серьёзные нарушения в клеточном звене иммунитета в виде достоверного снижения общего числа Т-клеток (CD3) на фоне уменьшения Т-хелперов (CD4), увеличения цитотоксических клеток (CD8), уменьшения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) (табл. 3). У пациентов существенно были снижены фагоцитарная активность, кислородзависимый метаболизм нейтрофилов (по данным индуцированной хемилюминесценции) с соответствующим достоверным уменьшением резервного потенциала фагоцитов. В результате проведённого лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось содержание общего количества Т-клеток (CD3) и улучшились показатели фагоцитоза — по результатам определения фагоцитарного числа и фагоцитарной активности (см. табл. 3). Отмечена тенденция к увеличению кислородзависимого метаболизма нейтрофилов



**Рис. 5. Динамика изменений рентгенологической картины у больных основной группы с включением тубосана и контрольной группы при наблюдении в течение 8–12 месяцев, %.**

По оси абсцисс: рентгенологическая динамика процесса; по оси ординат: % больных с динамикой процесса в основной и контрольной группе

(по данным спонтанной хемилюминесценции) с нарастанием резервных функций клеток. Проведённая терапия с включением тубосана способствовала улучшению показателей клеточного иммунитета, существенно нарушенных до начала лечения.

Положительная клинико-рентгенологическая динамика заболевания с прекращением бактериовыделения наблюдалась у 90% больных основной группы по сравнению с контрольной группой, в которой положительная динамика отмечена всего у 52% больных. Прогрессирование процесса происходило в 4,8 раза реже при использовании МСГ: у 10% больных по сравнению с контрольной группой, в которой прогрессирование отмечалось у 48% больных.

Наблюдение за клинико-рентгенологической динамикой продолжалось в течение 8–12 месяцев после завершения курса тубосана. У 30 больных при торпидной положительной динамике и распространённых инфильтративно-альтеративных процессах курс исследуемого препарата продолжили в течение 3–4 месяцев с положительным эффектом. Это позволило сравнить степень инволюции рентгенологических изменений в основной группе при использовании тубосана и контрольной как наиболее объективного критерия по оценке эффективности лечения больных деструктивным туберкулёзом (рис. 5). Закрытие полостей распада в течение 3–6 месяцев наблюдалось у 30% больных с использованием тубосана и у 5% больных контрольной группы. Значительное рассасывание инфильтративных изменений и уменьшение полостей распада до 0,5–2 см с тенденцией к закрытию прослеживалось у 45% больных основной группы и всего у 7% больных контрольной группы. Среди больных контрольной группы у 40% преобладала незначительная динамика процесса с сохранением полостей и формированием хронических деструктивных форм. В группе с использованием в лечении тубосана у 15% больных казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулёзом, благодаря отграничению процесса и значительному уменьшению очагово-инфильтративных изменений, появилась возможность излечения оперативным методом. Таким образом, по клинической эффективности схемы лечения с применением тубосана явились более эффективными при лечении

больных с лекарственно-устойчивым деструктивным туберкулёзом.

## Выводы

1. Метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид обладает выраженной противотуберкулёзной активностью. Наиболее эффективны концентрации 60 и 80 мкг/мл, что можно определить «рабочей» активностью препарата. В более низкой (20 мкг/мл) и высокой (100 мкг/мл) концентрациях препарат проявляет бактериостатическое действие.

2. Наблюдается корреляция между противотуберкулёзными свойствами МСГ и изониазида с более широким спектром у исследуемого препарата. МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл оказывает бактерицидное действие на чувствительные к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл штаммы МБТ в 100% случаев.

3. МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл оказывает бактерицидное действие на резистентные к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл штаммы в 75% случаев и в 25% случаев — бактериостатическое действие.

4. МСГ оказывает противотуберкулёзное действие на 47% штаммов с широкой лекарственной устойчивостью, проявляя бактерицидное и бактериостатическое действие при отсутствии эффекта от изониазида в концентрации 10 мкг/мл.

5. МСГ является эффективным противотуберкулёзным препаратом в комплексном лечении туберкулёза в современных условиях роста лекарственно-устойчивого туберкулёза и обладает доказанным иммуностимулирующим действием. Препарат хорошо переносится больными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кибрик Б. С., Устюжанина Е. С., Соснина О. Ю. Критически нарастающая химиорезистентность микобактерий туберкулёза и возможные перспективы повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких. Туб бол лёгких 2011; 5: 196–197.
2. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. и др. Туберкулёз лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: 2009; 208.
3. Шилова М. В. туберкулёз в России в 2010 году. М.: 2012; 224.
4. Голощапов Н. М., Филиппских Т. П., Костюк Л. Е., Заика Г. Ф. Производные 6-метилурацила, обладающие противолепрозной, противотуберкулёзной и иммуностимулирующей активностью. Авторское свидетельство № 968989-1996.
5. Голощапов Н. М., Голощапова Е. Н., Филиппских Т. П., Мичурина Е. А., Костюк Л. Е., Хаитов Р. М., Цывкина Г. И., Гришин В. К., Стукалов Н. А., Решетов А. Л. Патент РФ № 2141322 от 20.11.1999 Иммуномодулятор с антимикобактериальной активностью «Изофон». Способ его получения и применения.
6. Майстат Р. В., Кибрик Б. С., Челнокова О. Г. Применение тубосана в лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких Туб бол лёгких 2011; 5: 37–38.
7. Челнокова О. Г., Кибрик Б. С. Применение изофона в комплексном лечении больных остропрогрессирующими формами туберкулёза. Пробл туб 2003; 9: 12–14.
8. Патент РФ № 2235723 от 21.09.2003 г. Способ получения N-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинсульфон)-N'-изоникотиноилгидразида.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. 2-е изд. М.: 2005.
10. Культуральные методы диагностики туберкулёза / Под ред. В. В. Ерохина. М.: 2008; 208.