



Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

А. В. КУКУРИКА

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы рассмотрены 68 публикаций, рекомендации и руководства, посвященные клиническим испытаниям препарата претоманид для лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Согласно источникам литературы, комбинации претоманида с другими противотуберкулезными препаратами высокоэффективны и перспективны при лечении таких больных.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, претоманид, противотуберкулезные препараты, схемы лечения

Для цитирования: Кукурика А. В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>

Pretomanid: Clinical Trials and Prospects to Be Used in Treatment Regimens for Multiple and Extensive Drug Resistant Tuberculosis

A. V. KUKURIKA

Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

ABSTRACT

The article presents the review of 68 publications, recommendations, and guidelines on clinical trials of pretomanid for the treatment of patients with drug resistant tuberculosis. According to the publications, combinations of pretomanid with other anti-tuberculosis drugs are highly effective and promising in the treatment of such patients.

Key words: tuberculosis, drug resistance, pretomanid, anti-tuberculosis drugs, treatment regimens

For citations: Kukurika A.V. Pretomanid: clinical trials and prospects to be used in treatment regimens for multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 54-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Глобальное бремя туберкулеза (ТБ) остается одной из самых приоритетных проблем общественного здравоохранения многих стран. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) является основной причиной высоких показателей заболеваемости и смертности в структуре впервые выявленных больных ТБ. Эта ситуация требует разработки новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) и поиска актуальных схем лечения.

За последние 40 лет для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ разработаны и одобрены лишь три новых специфических антимикробных препарата, одним из которых стал РА-824. В 2014 г. РА-824 официально получил название претоманид (префикс "preto" – в честь Претории в Южной Африке, где проходила большая часть исследований препарата, суффикс «манид» – идентификатор соединений с похожей химической структурой).

В настоящее время завершены и продолжаются клинические испытания краткосрочных схем лечения с включением претоманида [1, 2, 4, 66], исследовательские программы NiX-TB, ZeNix, SimpliciTB, TB-PRACTECAL.

Нитроимидазолы. В 1989 г. исследователи сообщили об открытии первого бициклического нитроимидазола CGI-17341, проявляющего противотуберкулезную активность, однако дальнейшие испытания были прекращены из-за его мутагенности [45]. Упоминания о серии соединений с противотуберкулезной активностью, содержащих ядро нитроимидазопирана, появились в 2000 г. в журнале Nature [54]. В исследовании сообщалось, что данный класс препаратов после активации подавлял синтез белков и липидов клеточной стенки микобактерий туберкулеза (МБТ), зависящих от коэнзима F420 [43]. Десятилетие интенсивных исследований способствовало открытию новых соединений OPC-67683 и РА-824, и к настоящему моменту в ряде стран уже одобрено клиническое применение их как деламанида и претоманида соответственно [50].

Претоманид (РА-824) – бициклический нитроимидазол со сложным механизмом действия. В отличие от существующих ПТП, нитроимидазопираны проявляют бактерицидную активность в отношении как реплицирующихся, так и статических (гипоксических) МБТ [59]. Микроматричный анализ

механизма действия PA-824 показал смешанный эффект воздействия на гены МБТ, ответственные за ингибирование миколиновой кислоты (окисление гидроксимиколата в кетомиколат) клеточной стенки (подобно изониазиду) и за респираторное отравление (подобно цианидам) [52]. Оба эффекта обусловлены активацией PA-824 внутриклеточной деазафлавин-зависимой нитроредуктазой (Ddn). Основываясь на профиле метаболитов PA-824, доказано, что соединение действует непосредственно как донор оксида азота (NO). Ингибирование дыхательной цепи МБТ через высвобождение NO объясняет анаэробную активность PA-824. Влияние PA-824 на респираторный комплекс МБТ в условиях гипоксии без репликации также проявлялось в быстром снижении уровня внутриклеточного аденозинтрифосфата [42, 68]. Этот механизм действия отличается от нуклеофильного нитровосстановления других нитроароматических соединений для образования реактивных нитрозо-интермедиатов, которые вызывают ингибирование участвующего в биосинтезе клеточной стенки фермента DrgE1 [50].

В 2002 г. лицензионные права на экспериментальное соединение PA-824 получила организация TB Alliance, и в 2005 г. было объявлено о начале I фазы клинических испытаний. В ходе исследования обнаружено, что PA-824 проявляет активность против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью. Выявленная в ходе тестирования активность PA-824 против широкой группы изолятов позволила установить, что соединение действует по новому механизму [37]. Исследования макромолекулярных эффектов PA-824 на МБТ показали схожую активность с известными ПТП – подавление синтеза белка и липидов возбудителя. Генетические исследования свидетельствовали, что PA-824 активируется коферментом F420, биосинтез которого детерминируется геном *fbtC* (Rv1173) [6].

Механизм устойчивости к PA-824 затрагивает 5 генов, связанных с биоредуктивной активацией внутри МБТ [21, 23, 26, 28, 29]. Также есть исследования, которые предполагают, что чувствительность МБТ к PA-824 и родственными соединениям опосредуется белком, который специфичен для тонких структурных изменений в бициклических нитроимидазолах [32, 41]. Изучены генетические характеристики вирулентности штаммов МБТ, устойчивых к PA-824 и с полирезистентностью к PA-824 и линезолиду (Lzd) – LPDR. Исследование показало, что ген *rpIC* (C154R) имеет высокую частоту мутаций в штаммах LPDR, а вирулентность штаммов с моно- и полирезистентностью одинаково высока [34]. Новая мутация в гене *fbtA* (Glu249Lys) может способствовать высокому уровню устойчивости МБТ к претоманиду и деламаниду [64].

Проведена экспериментальная терапия на мышах для определения возможности добавления PA-824 в стандартную схему первой линии, включающую

изониазид (H), рифампицин (R) и пиразинамид (Z). PA-824 предотвращал мутации, приводящие к резистентности к H, эффективно действовал на МБТ, сохраняющие активность при лечении схемой HRZ [56, 62]. Еще один эксперимент проведен для оценки эффекта замены H на PA-824 в схеме первой линии, влияния дозы PA-824 и активность каждой комбинации из одного, двух и трех препаратов. Добавление PA-824 в дозах 50 и 100 мг повышало активность схем. Комбинация PaRZ способствовала снижению частоты ПР и стойкой конверсии мокроты в течение 2 мес. лечения, снижала риск рецидивов после 4 мес. лечения [46, 55]. PA-824 хорошо переносился, демонстрировал бактерицидную активность в диапазоне доз от 200 до 1 200 мг в сутки, максимальная эффективность достигнута при самой низкой испытанной дозировке 200 мг [3, 40], побочные реакции (ПР) на фоне проводимого лечения оказались дозозависимыми [22, 26, 27]. Исследование влияния сухого порошкового аэрозоля PA-824 у морских свинок показало возможность его использования для лечения ТБ [27].

В 2007 г. стартовали II фаза клинических испытаний для PA-824 и III фаза клинических испытаний для моксифлоксацина (Mfx). Установлено, что взаимодействие между Mfx и PA-824 было аддитивным против МБТ в кислой среде [19]. Планировалась разработка единой схемы для лечения как лекарственно-чувствительного (ЛЧ), так и лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБ [17]. В испытаниях на животных схема PaMZ (претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) была более эффективной, чем HRZ [47]. В трех моделях испытаний на мышах PA-824 внес существенный вклад в эффективность схемы BPaMZ (бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) и схемы BPaL (бедаквилин, претоманид, линезолид), включая ограничение мутаций, приводящих к устойчивости к бедаквилину [67].

Исследована безопасность применения PA-824 с антиретровирусной терапией лопинавиром/ритонавиром (LPV/RNV), эфавиренцем (EFV). LPV/RNV оказывали минимальное влияние на экспозицию PA-824 без корректировки дозы. Однако воздействие PA-824 было снижено при назначении с EFV [24, 49].

Проведено рандомизированное исследование с поиском минимальной дозировки PA-824, обеспечивающей оптимальную бактерицидную активность. В исследовании принимали участие 15 больных с положительной бактериоскопией мокроты, которые получали перорально PA-824 в дозах 50, 100, 150 или 200 мг в день в течение 14 дней. Доза от 100 до 200 мг в день была безопасной и эффективной в составе новых схем лечения [20].

Схема PaMZ. В 2012 г. стартовала фаза клинических испытаний IIb (NC-002) [9]. Схема PaMZ оказалась безопасной и показала бактерицидную активность как при ЛЧ, так и при ЛУ ТБ в течение 8 нед. лечения [16, 53]. Также исследована схема

ВРaZ (NC-003, NC-005), показавшая самый высокий процент конверсии по культуре [61]. В клиническом испытании NC-003 оценили 14-дневную бактерицидную активность ВРaZ в комбинации с клофазимином (Cfz), использование которого в течение 2 нед. не привело к существенному улучшению результата лечения [10, 22].

В 2015 г. стартовала III фаза клинических испытаний STAND (NC-006), в которой оценивали трехкомпонентную схему РаМЗ в течение 4 и 6 мес. [12]. В схемах лечения для 5 групп испытуемых (284 пациента), из которых в 4 группах наблюдали пациентов с ЛЧ ТБ, в последней группе – с ЛУ ТБ, использована комбинация РаМЗ с различными дозировками РА-824 [44]. Результаты данных клинических апробаций не опубликованы, поскольку исследование было преждевременно прекращено. ТВ Alliance получил результаты еще одного испытания схемы ВРaMZ, результаты которой оказались лучше, чем результаты схемы РаМЗ [25].

Схема **ВРaL**. В 2015 г. началось первое клиническое испытание новой схемы для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ [26]. Претоманид назначали больным в клиническом испытании NiX-ТВ, направленном на изучение схемы, включающей РА-824, Lzd [48] и Bdq [35]. Исследовательская программа NiX-ТВ стала важным шагом в разработке универсального лечения различных вариантов ТБ, результаты которой явились основой рекомендаций, представленных в руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [30]. Данная комбинация позволяла провести клиническую и микробиологическую стабилизацию пациентов с ЛУ-ТБ в течение 6 мес. [60, 63]. В исследование включено 109 пациентов. Через 6 мес. по окончании лечения 90% больных имели благоприятный исход, 10% – неблагоприятный (7 смертей, 1 отзыв согласия на лечение, 2 рецидива во время наблюдения и 1 отрыв от лечения). Среди ПР превалировали периферическая и оптическая нейропатия (81%) и миелосупрессия (48%) [14, 57].

Следующим этапом стало клиническое испытание ZeNiX (NC-007), направленное на оптимизацию схемы ВРaL, которое позволило оценить эффективность и безопасность более низких доз Lzd [51]. В исследование включено 180 пациентов с ШЛУ, пре-ШЛУ-ТБ, невосприимчивых к проводимому ранее лечению МЛУ-ТБ [15]. Исследователи предположили, что введение Lzd трижды в неделю не приведет к снижению его эффективности при одновременном снижении токсичности по сравнению с ежедневным приемом препарата. Общая эффективность ВРaL была одинаково высокой в отношении всех штаммов МБТ. Оптимизация схемы была достигнута дозированием Lzd ежедневно в течение первых 2 мес. с последующим приемом 3 раза в неделю. Установлено, что вклад Lzd в схеме ВРaL может зависеть от штамма МБТ [5]. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2021 г.

Схема **ВРaMZ**. Также в 2018 г. стартовало исследование фазы III испытания SimpliciTB (NC-008), в котором изучали потенциал схемы ВРaMZ для лечения ЛЧ-ТБ, а также рифампицин-устойчивого (РУ) и МЛУ-ТБ [8]. Результаты исследования будут известны к 2022 г. Схема ВРaMZ ранее изучалась в исследовании фазы IIb под названием NC-005, в котором пациенты с МЛУ-ТБ излечивались в 3 раза быстрее, чем пациенты с ЛЧ-ТБ, получавшие лечение препаратами первой линии (HRZE) [7, 13]. Через 2 мес. у пациентов с МЛУ-ТБ почти в 100% случаев достигнуто прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева. Имеются основания полагать, что схема ВРaMZ является весьма многообещающей для лечения как ЛЧ-, так и ЛУ-ТБ [18].

Претоманид изучается в нескольких исследованиях фазы II-III ТВ-PRACTECAL (PRACTECAL-PKPD) организации Medecins Sans Frontieres. Общая цель их – оценка эффективности лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ с применением различных комбинаций РА-824, Bdq, Mfx, Lzd и Cfz в течение 6 мес. Результаты ожидаются в 2022 г. [11, 53, 60, 63]. Изучены режимы **ВРaL**, **ВРaLC** (Bdq+РА-824+Lzd+Cfz), **ВРaLM** (Bdq+РА-824+Lzd+Mfx). По предварительным оценкам, лучшие результаты получены при использовании первых двух схем [31, 33].

Изучено влияние монотерапии РА-824 (400 и 1 000 мг) и комбинации РА-824 (400 мг) с Mfx (400 мг) на интервал QTc у 74 здоровых субъектов. Моксифлоксацин не влиял на фармакокинетику претоманида, а действие комбинации препаратов соответствовало эффекту одного Mfx. Супратерапевтическая дозировка РА-824 по сравнению с рекомендуемой в настоящее время имела благоприятный профиль сердечной безопасности [39]. Однако на фоне лечения схемой ВРaL из-за дополнительного воздействия метаболита бедаквилина M2 отмечено увеличение QTc от 13,6 до 15,0 мс [38].

В августе 2019 г. Food and Drug Administration (FDA) одобрило применение претоманида в США. Препарату был присвоен статус орфанного, утверждено использование схемы ВРaL для больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [26, 36, 58]. В июле 2020 г. претоманид получил одобрение Генерального контролера Индии (DCGI) на условный доступ в рамках Национальной программы ликвидации ТБ (NTEP). В августе 2020 г. ТВ Alliance объявил о выдаче Европейской комиссией разрешения на использование новой схемы с включением претоманида для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ. В ноябре 2020 г. претоманид прошел предварительную квалификацию ВОЗ и был включен в список преквалифицированных лекарственных препаратов [30, 65, 66].

Заключение

Претоманид является одним из актуальных ПТП, получивших предварительное одобрение мирового

медицинского сообщества. Ключевыми характеристиками новых схем лечения с претоманидом являются: пероральный режим дозирования, профиль безопасности, позволяющий ограниченный мониторинг и сокращенные сроки лечения, минимальное взаимодействие с антиретровирусными препаратами. Предлагаемые короткие режимы химиотерапии

с включением претоманида обеспечивают высокую эффективность лечения, удобство применения, снижение рисков ПР, сокращение финансовых затрат и сроков лечения. Проводимые мультицентровые исследования таргетных ПТП и новых схем лечения могут значительно усовершенствовать стандарты оказания медицинской помощи больным с ЛУ-ТБ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луговкина Т. К., Скорняков С. Н., Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69.
2. Наумов А. Г., Павлуниин А. В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом: перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 5. – С. 57-65.
3. Ahmad Z., Peloquin C. A., Singh R. P., Derendorf H., Tyagi S., Ginsberg A., Grosset J. H., Nuermberger E. L. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – P. 239-245.
4. Baptista R., Fazakerley D. M., Beckmann M., Baillie L., Mur L. A. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824) // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 5084.
5. Bigelow K. M., Tasneen R., Chang Y. S., Dooley K. E., Nuermberger E. L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. 1178-1120.
6. Choi K. P., Kendrick N., Daniels L. Demonstration that fbiC is required by Mycobacterium bovis BCG for coenzyme F(420) and FO biosynthesis // *J. Bacteriol.* – 2002. – Vol. 184. – P. 2420-2428.
7. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. (NC-005) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
8. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 study assessing the safety and efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
9. ClinicalTrials.gov. Evaluation of 8 weeks of treatment with the combination of Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in patients with drug sensitive and multi drug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) (NC-002). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
10. ClinicalTrials.gov. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) (NC-003). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
11. ClinicalTrials.gov. Pragmatic clinical trial for a more effective concise and less toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACTECAL) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
12. ClinicalTrials.gov. Shortening treatment by advancing novel drugs (STAND). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BPamZ in drug-sensitive (DS-TB) adult patients and drug-resistant (DR-TB) adult patients. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
14. Conradie F., Diacon A. H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A. M., Mendel C. M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T. D., Wills G. H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 892-902.
15. Conradie, F., Diacon A. H., Everitt D., Mendel C., Van Niekerk C., Howell P., Comins K., Spigelman M. The NIX-TB trial of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid to treat XDR-TB. In Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2017. – P. 13-16.

REFERENCES

1. Lugovkina T.K., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I., Egorov E.A. Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 60-69. (In Russ.)
2. Naumov A.G., Pavlunin A.V. Strategies to combat drug-resistant tuberculosis: promising chemotherapy regimens (literature review). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, Epub., 2019, no. 5, pp. 57-65. (In Russ.)
3. Ahmad Z., Peloquin C.A., Singh R.P., Derendorf H., Tyagi S., Ginsberg A., Grosset J.H., Nuermberger E.L. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, pp. 239-245.
4. Baptista R., Fazakerley D.M., Beckmann M., Baillie L., Mur L.A. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824). *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 5084.
5. Bigelow K.M., Tasneen R., Chang Y.S., Dooley K.E., Nuermberger E.L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 10, pp. 1178-1120.
6. Choi K.P., Kendrick N., Daniels L. Demonstration that fbiC is required by Mycobacterium bovis BCG for coenzyme F(420) and FO biosynthesis. *J. Bacteriol.*, 2002, vol. 184, pp. 2420-2428.
7. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. (NC-005) Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
8. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 study assessing the safety and efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
9. ClinicalTrials.gov. Evaluation of 8 weeks of treatment with the combination of Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in patients with drug sensitive and multi drug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) (NC-002). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
10. ClinicalTrials.gov. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) (NC-003). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
11. ClinicalTrials.gov. Pragmatic clinical trial for a more effective concise and less toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACTECAL) Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
12. ClinicalTrials.gov. Shortening treatment by advancing novel drugs (STAND). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BPamZ in drug-sensitive (DS-TB) adult patients and drug-resistant (DR-TB) adult patients. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
14. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 892-902.
15. Conradie, F., Diacon A.H., Everitt D., Mendel C., Van Niekerk C., Howell P., Comins K., Spigelman M. The NIX-TB trial of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid to treat XDR-TB. In Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2017, pp. 13-16.

16. Dawson R., Diacon A. H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P. R., Burger D. A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N. E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C. M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Lancet*. - 2015. - Vol. 385. - P. 1738-1747.
17. Dawson R., Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. - 2013. - Vol. 22. - P. 927-932.
18. Dawson R., Harris K., Conradie A., Burger D., Murray S., Mendel C. et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, Washington: 2017.
19. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against *Mycobacterium tuberculosis* in log phase, acid phase, and nonreplicating-persister phase in an *in vitro* assay // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2018. - Vol. 63, №1. - P. 1695-1618.
20. Diacon A. H., Dawson R., du Bois J., Narunsky K., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Erond N., Ginsberg A. M., Becker P. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824 // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2012. - Vol. 56. - P. 3027-3031.
21. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S. J., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D. J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2010. - Vol. 54. - P. 3402-3407.
22. Diacon A. H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P. R., Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Hutchings J., Burger D. A., Schall R., Mendel C. M. K. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 191, № 8. - P. 943-953.
23. Dogra M., Palmer B. D., Bashiri G., Tingle M. D., Shinde S. S., Anderson R. F., O'Toole R., Baker E. N., Denny W. A., Helsby N. A. Comparative bioactivation of the novel anti-tuberculosis agent PA-824 in *Mycobacteria* and a subcellular fraction of human liver // *Br. J. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 162, № 1. - P. 226-236.
24. Dooley K. E., Luetkemeyer A. F., Park J., Allen R., Cramer Y., Murray S., Sutherland D., Aweeka F., Koletar S. L., Marzan F., Bao J., Savic J., Haas D. W. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2014. - Vol. 58, № 9. - P. 5245-5252.
25. FDA Briefing Document. Pretomanid Tablet, 200 mg. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). 2019.
26. Furin J., Alirol E., Allen E., Fielding K., Merle C., Abubakar I., Andersen J., Davies G., Dheda K., Diacon A., Dooley K. E., Dravnic G., Eisenach K., Everitt D., Ferstenberg D., Goolam-Mahomed A., Grobusch M. P., Gupta R., Haraus E., Harrington M., Horsburgh C. R., Lienhardt C., McNeeley D., Mitnick C. D., Nachman S., Nahid P., Nunn A. J., Phillips P., Rodriguez C., Shah S., Wells C., Thomas-Nyang'wa B., du Cros P. Drug-resistant tuberculosis clinical trials: proposed core research definitions in adults // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2016. - Vol. 20, № 3. - P. 290-924.
27. Garcia-Contreras L., Sung J. C., Muttill P., Padilla D., Telko M., Verberkmoes J. L., Elbert K. J., Hickey A. J., Edwards D. A. Dry powder PA-824 aerosols for treatment of tuberculosis in guinea pigs // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2010. - Vol. 54. - P. 1436-1442.
28. Ginsberg A. M., Laurenzi M. W., Rouse D. G., Whitney K. D., Spigelman M. K. Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2009. - Vol. 53, № 9. - P. 3726-3733.
29. Ginsberg A. M., Laurenzi M. W., Rouse D. G., Whitney K. D., Spigelman M. K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2009. - Vol. 53, № 9. - P. 3720-3725.
30. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
31. Guglielmetti L. New drugs in the pipeline for the treatment of MDR-TB. ECCMID, 2019.
32. Haver H. L., Chua A., Ghode P. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous *in vitro*-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2015. - Vol. 59, №9. - P. 5316-5323.
33. Honeyborne I., Lipman M., Zumla A., McHugh T. D. The changing treatment landscape for MDR/XDR-TB – can current clinical trials revolutionise and inform a brave new world? // *Intern. J. Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 80. - P. 23-28.
16. Dawson R., Diacon A.H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P.R., Burger D.A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N.E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C.M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 2015, vol. 385, pp. 1738-1747.
17. Dawson R., Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2013, vol. 22, pp. 927-932.
18. Dawson R., Harris K., Conradie A., Burger D., Murray S., Mendel C. et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 2017.
19. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G.L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against *Mycobacterium tuberculosis* in log phase, acid phase, and nonreplicating-persister phase in an *in vitro* assay. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2018, vol. 63, no. 1, pp. 1695-1618.
20. Diacon A.H., Dawson R., du Bois J., Narunsky K., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Erond N., Ginsberg A.M., Becker P. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2012, vol. 56, pp. 3027-3031.
21. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S.J., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D.J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, pp. 3402-3407.
22. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R., Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Hutchings J., Burger D.A., Schall R., Mendel C.M.K. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 8, pp. 943-953.
23. Dogra M., Palmer B.D., Bashiri G., Tingle M.D., Shinde S.S., Anderson R.F., O'Toole R., Baker E.N., Denny W.A., Helsby N.A. Comparative bioactivation of the novel anti-tuberculosis agent PA-824 in *Mycobacteria* and a subcellular fraction of human liver. *Br. J. Pharmacol.*, 2011, vol. 162, no. 1, pp. 226-236.
24. Dooley K.E., Luetkemeyer A.F., Park J., Allen R., Cramer Y., Murray S., Sutherland D., Aweeka F., Koletar S.L., Marzan F., Bao J., Savic J., Haas D.W. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 9, pp. 5245-5252.
25. FDA Briefing Document. Pretomanid Tablet, 200 mg. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). 2019.
26. Furin J., Alirol E., Allen E., Fielding K., Merle C., Abubakar I., Andersen J., Davies G., Dheda K., Diacon A., Dooley K.E., Dravnic G., Eisenach K., Everitt D., Ferstenberg D., Goolam-Mahomed A., Grobusch M.P., Gupta R., Haraus E., Harrington M., Horsburgh C.R., Lienhardt C., McNeeley D., Mitnick C.D., Nachman S., Nahid P., Nunn A.J., Phillips P., Rodriguez C., Shah S., Wells C., Thomas-Nyang'wa B., du Cros P. Drug-resistant tuberculosis clinical trials: proposed core research definitions in adults. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2016, vol. 20, no. 3, pp. 290-924.
27. Garcia-Contreras L., Sung J.C., Muttill P., Padilla D., Telko M., Verberkmoes J.L., Elbert K.J., Hickey A.J., Edwards D.A. Dry powder PA-824 aerosols for treatment of tuberculosis in guinea pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, pp. 1436-1442.
28. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.G., Whitney K.D., Spigelman M.K. Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 9, pp. 3726-3733.
29. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.G., Whitney K.D., Spigelman M.K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 9, pp. 3720-3725.
30. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020.
31. Guglielmetti L. New drugs in the pipeline for the treatment of MDR-TB. ECCMID, 2019.
32. Haver H.L., Chua A., Ghode P. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous *in vitro*-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5316-5323.
33. Honeyborne I., Lipman M., Zumla A., McHugh T.D. The changing treatment landscape for MDR/XDR-TB – can current clinical trials revolutionise and inform a brave new world? *Intern. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 80, pp. 23-28.

34. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and virulence characteristics of Linezolid and Pretomanid dual drug-resistant strains induced from *Mycobacterium tuberculosis in vitro* // *Infect. Drug. Resist.* - 2020. - Vol. 13. - P. 1751-1761.
35. Janssen. SIRTURO (bedaquiline) prescribing information. 2018.
36. Keam S. J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*, 2019. - Vol. 79, № 16. - P. 1797-1803.
37. Lenaerts A. J., Gruppo V., Marietta K. S., Johnson C. M., Driscoll D. K., Tompkins N. M., Rose J. D., Reynolds R. C., Orme I. M. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of *in vitro* and *in vivo* Models // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49, № 6. - P. 2294-2301.
38. Li H., Salinger D. H., Everitt D., Li M., Del Parigi A., Mendel C., Nedelman J. R. Long-Term effects on QT prolongation of Pretomanid alone and in combinations in patients with tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 10. - P. 445-419.
39. Li M., Saviolakis G. A., El-Amin W., Makhene M. K., Osborn B., Nedelman J., Yang T. J., Everitt D. Phase 1 Study of the Effects of the tuberculosis treatment Pretomanid, alone and in combination with Moxifloxacin, on the QTc interval in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.* - 2020. - P. 1-13.
40. Lyons M. A. Modeling and simulation of Pretomanid pharmacodynamics in pulmonary tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 12. - P. 732-719.
41. Manjunatha U. H., Boshoff H., Dowd C. S. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2006. - Vol. 103, № 2. - P. 431-436.
42. Manjunatha U., Boshoff H. I., Barry C. E. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling // *Commun. Integr. Biol.* - 2009. - Vol. 2, № 3. - P. 215-218.
43. Mashalidis E. H., Gittis A. G., Tomczak A., Abell C., Barry C. E. 3rd, Garboczi D. N. Molecular insights into the binding of coenzyme F420 to the conserved protein Rv1155 from *Mycobacterium tuberculosis* *Protein Sci.* - 2015. - Vol. 24, № 5. - P. 729-740.
44. Murray S., Mendel C., Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20. - P. 38-41.
45. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazoles with antitubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* - 1989. - Vol. 24. - P. 631-633.
46. Nuermberger E., Rosenthal I., Tyagi S., Williams K. N., Almeida D., Peloquin C. A., Bishai W. R., Grosset J. H. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50, № 8. - P. 2621-2625.
47. Nuermberger E., Tyagi S., Tasneen R., Williams K. N., Almeida D., Rosenthal I., Grosset J. H. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1522-1524.
48. Pfizer. ZYVOX (linezolid) prescribing information. 2018.
49. Salinger D. H., Subramoney V., Everitt D., Nedelman J. R. Population Pharmacokinetics of the Antituberculosis Agent Pretomanid // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 10. - P. 907-919.
50. Showalter H. D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2-Nitroimidazooxazines and 6-Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases // *Molecules.* - 2020. - Vol. 25, № 18. - P. 4137.
51. Silva D. R., Dalcolmo M., Tiberi S., Arbex M. A., Munoz-Torrico M., Duarte R., D'Ambrosio L., Visca D., Rendon A., Gaga M., Zumla A., Migliori G. B. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *J. Bras. Pneumol.* - 2018. - Vol. 44, № 2. - P. 153-160.
52. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H. I. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release // *Science.* - 2008. - Vol. 322. - P. 1392-1395.
53. Srivastava S., Deshpande D., Magombedze G., van Zyl J., Cirrincione K., Martin K., Bendet P., Berg A., Hanna D., Romero K., Hermann D., Gumbo T. Duration of pretomanid/moxifloxacin/pyrazinamide therapy compared with standard therapy based on time-to-extinction mathematics // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2020. - Vol. 75, № 2. - P. 392-399.
54. Stover C. K., Warriner P., VanDevanter D. R., Sherman D. R., Arain T. M., Langhorne M. H., Anderson S. W., Towell J. A., Yuan Y., McMurray D. N., Kreiswirth B. N., Barry C. E., Baker W. R. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis // *Nature.* - 2000. - Vol. 405. - P. 962-966.
34. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and virulence characteristics of Linezolid and Pretomanid dual drug-resistant strains induced from *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. *Infect. Drug. Resist.*, 2020, vol. 13, pp. 1751-1761.
35. Janssen. SIRTURO (bedaquiline) prescribing information. 2018.
36. Keam S.J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*, 2019, vol. 79, no. 16, pp. 1797-1803.
37. Lenaerts A.J., Gruppo V., Marietta K.S., Johnson C.M., Driscoll D.K., Tompkins N.M., Rose J.D., Reynolds R.C., Orme I.M. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of *in vitro* and *in vivo* Models. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 6, pp. 2294-2301.
38. Li H., Salinger D.H., Everitt D., Li M., Del Parigi A., Mendel C., Nedelman J.R. Long-Term effects on QT prolongation of Pretomanid alone and in combinations in patients with tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 10, pp. 445-419.
39. Li M., Saviolakis G.A., El-Amin W., Makhene M.K., Osborn B., Nedelman J., Yang T.J., Everitt D. Phase 1 Study of the Effects of the tuberculosis treatment Pretomanid, alone and in combination with Moxifloxacin, on the QTc interval in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.*, 2020, pp. 1-13.
40. Lyons M.A. Modeling and simulation of Pretomanid pharmacodynamics in pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 12, pp. 732-719.
41. Manjunatha U.H., Boshoff H., Dowd C.S. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 2, pp. 431-436.
42. Manjunatha U., Boshoff H.I., Barry C.E. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. *Commun. Integr. Biol.*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 215-218.
43. Mashalidis E.H., Gittis A.G., Tomczak A., Abell C., Barry C.E. 3rd, Garboczi D.N. Molecular insights into the binding of coenzyme F420 to the conserved protein Rv1155 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Protein Sci.*, 2015, vol. 24, no. 5, pp. 729-740.
44. Murray S., Mendel C., Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, pp. 38-41.
45. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazoles with antitubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, vol. 24, pp. 631-633.
46. Nuermberger E., Rosenthal I., Tyagi S., Williams K.N., Almeida D., Peloquin C.A., Bishai W.R., Grosset J.H. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 8, pp. 2621-2625.
47. Nuermberger E., Tyagi S., Tasneen R., Williams K.N., Almeida D., Rosenthal I., Grosset J.H. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, pp. 1522-1524.
48. Pfizer. ZYVOX (linezolid) prescribing information. 2018.
49. Salinger D.H., Subramoney V., Everitt D., Nedelman J.R. Population Pharmacokinetics of the Antituberculosis Agent Pretomanid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 10, pp. 907-919.
50. Showalter H.D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2-Nitroimidazooxazines and 6-Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 18, pp. 4137.
51. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S., Arbex M.A., Munoz-Torrico M., Duarte R., D'Ambrosio L., Visca D., Rendon A., Gaga M., Zumla A., Migliori G.B. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J. Bras. Pneumol.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 153-160.
52. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*, 2008, vol. 322, pp. 1392-1395.
53. Srivastava S., Deshpande D., Magombedze G., van Zyl J., Cirrincione K., Martin K., Bendet P., Berg A., Hanna D., Romero K., Hermann D., Gumbo T. Duration of pretomanid/moxifloxacin/pyrazinamide therapy compared with standard therapy based on time-to-extinction mathematics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 392-399.
54. Stover C.K., Warriner P., VanDevanter D.R., Sherman D.R., Arain T.M., Langhorne M.H., Anderson S.W., Towell J.A., Yuan Y., McMurray D.N., Kreiswirth B.N., Barry C.E., Baker W.R. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, 2000, vol. 405, pp. 962-966.

55. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008. - Vol. 52, № 10. - P. 3664-3668.
56. Tasneen R., Williams K., Amoabeng O., Minkowski A., Mdluli K.E., Upton A.M., Nuermberger E.L. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59. - P. 129-135.
57. TB Alliance. Pretomanid and BPaL Regimen for Treatment of Highly Resistant Tuberculosis. Oral presentation at: Antimicrobial Drugs Advisory Committee, 2019, Silver Spring, MD.
58. TB Alliance. Pretomanid. Sponsor briefing document antimicrobial drugs advisory committee. 2019.
59. Thompson A. M., Bonnet M., Lee H. H., Franzblau S. G., Wan B., Wong G. S., Cooper C. B., Denny W. A. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Med Chem Lett*, 2017. - Vol. 8, № 12. - P. 1275-1280.
60. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens // *Pulmonology*. - 2018. - Vol. 24, № 2. - P. 86-98.
61. Tweed C. D., Dawson R., Burger D. A., Conradie A., Crook A. M., Mendel C. M., Conradie F., Diacon A. H., Ntinginya N. E., Everitt D. E., Haraka F., Li M., van Niekerk C. H., Okwera A., Rassool M. S., Reither K., Sebe M. A., Staples S., Variava E., Spigelman M. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial // *Lancet. Respir. Med.* - 2019. - Vol. 7, №12. - P.1048-1058.
62. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49, № 6. - P. 2289-2293.
63. Wallis R. S., Maeurer M., Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers // *The Lancet. Infectious Diseases*. - 2016. - Vol. 16, № 4. - P. 34-46.
64. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. 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. - Vol. 38, № 7. - P. 1293-1296.
65. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
66. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
67. Xu J., Li S. Y., Almeida D. V., Tasneen R., Barnes-Boyle K., Converse P. J., Upton A. M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E. L. Contribution of pretomanid to novel regimens containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in murine models of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 5. - P. 19-21.
68. Zhang F., Li S., Wen S., Zhang T., Shang Y., Huo F., Xue Y., Li L., Pang Y. Comparison of *in vitro* Susceptibility of Mycobacteria Against PA-824 to Identify Key Residues of Ddn, the Deazoflavin-Dependent Nitroreductase from *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Drug. Resist.* - 2020. - Vol. 13. - P.815-822.
55. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 10, pp. 3664-3668.
56. Tasneen R., Williams K., Amoabeng O., Minkowski A., Mdluli K.E., Upton A.M., Nuermberger E.L. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, pp. 129-135.
57. TB Alliance. Pretomanid and BPaL Regimen for Treatment of Highly Resistant Tuberculosis. Oral presentation at: Antimicrobial Drugs Advisory Committee, 2019, Silver Spring, MD.
58. TB Alliance. Pretomanid. Sponsor briefing document antimicrobial drugs advisory committee. 2019.
59. Thompson A.M., Bonnet M., Lee H.H., Franzblau S.G., Wan B., Wong G.S., Cooper C.B., Denny W.A. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 8, no. 12, pp. 1275-1280.
60. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*, 2018, vol. 24, no. 2, pp. 86-98.
61. Tweed C.D., Dawson R., Burger D.A., Conradie A., Crook A.M., Mendel C.M., Conradie F., Diacon A.H., Ntinginya N.E., Everitt D.E., Haraka F., Li M., van Niekerk C.H., Okwera A., Rassool M.S., Reither K., Sebe M.A., Staples S., Variava E., Spigelman M. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet. Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. 1048-1058.
62. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 6, pp. 2289-2293.
63. Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *The Lancet. Infectious Diseases*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 34-46.
64. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. 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, vol. 38, no. 7, pp. 1293-1296.
65. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2019.
66. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2020.
67. Xu J., Li S.Y., Almeida D.V., Tasneen R., Barnes-Boyle K., Converse P.J., Upton A.M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E.L. Contribution of pretomanid to novel regimens containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in murine models of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 5, pp. 19-21.
68. Zhang F., Li S., Wen S., Zhang T., Shang Y., Huo F., Xue Y., Li L., Pang Y. Comparison of *in vitro* Susceptibility of Mycobacteria Against PA-824 to Identify Key Residues of Ddn, the Deazoflavin-Dependent Nitroreductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Drug. Resist.*, 2020, vol. 13, pp. 815-822.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кукурика Анастасия Владимировна

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки,
врач-фтизиатр.

Украина, г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7.

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Поступила 28.02.2021

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Anastasia V. Kukurika

Makeevka Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

7, Sormovskaya St., Makeevka. Ukraine

Email: nastya_kukurika@mail.ru

Submitted as of 28.02.2021