

История открытия и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон®)

Павлова М.В.¹, Виноградова Т.И.¹, Яблонский П.К.^{1,2}

ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России¹
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург²

Туберкулез остается одним из самых грозных инфекционных заболеваний.

По данным ВОЗ, примерно треть населения Земли инфицирована *M. tuberculosis*, и примерно каждую секунду возникает новый случай заболевания туберкулезом. В 2012 г. туберкулезом заболели 8,7 миллиона человек. По последним оценкам ВОЗ, доля туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ) в мире составляет 9,0% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом и 20% – среди ранее получавших лечение. Почти 60% случаев МЛУ-ТБ в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации и Южной Африки [1].

Лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза является одним из основных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза [2, 3]. Эффективность лечения туберкулеза с МЛУ МБТ сегодня во всем мире не превышает 48,0%, при рекомендованной ВОЗ (2013 г.) – 75% [1]. В Российской Федерации эффективность терапии туберкулеза с МЛУ МБТ не превышает 48,7% [4].

Сегодня всем мировым сообществом выделены основные направления в борьбе с туберкулезом, которые отражены в документе "Проект глобальной стратегии и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г." от 14 марта 2014 г., где особое место занимает лечение туберкулеза, включая туберкулез с лекарственной устойчивостью.

Российская Федерация в числе 150 стран мира взяла на себя обязательства по организации мероприятий в борьбе с туберкулезом, где важное значение имеет разработка новых лекарств.

Решение задачи по повышению эффективности терапии туберкулеза с МЛУ МБТ невозможно без создания новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) [5, 6].

Одним из российских достижений в области создания препаратов для лечения туберкулеза является тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®). Перхлозон® – противотуберкулезное средство, обладающее выраженным, строго избирательным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, устойчивых к существующим противотуберкулезным препаратам. В Российской Федерации исследование нового противотуберкулезного препарата было начато в 90-е годы XX столетия.

В лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России в период с 1978 по 1988 гг. в рамках научных исследований был проведен скрининг более 1000 новых соединений из различных химических классов. Обнаружено, что одно из соединений обладает активностью в отношении *M. tuberculosis* – вещество тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат.

На модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза на двух видах животных (мыши и кролики) в условиях монотерапии было установлено, что тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат имеет высокие протективные и терапевтические свойства. Лечебный эффект нового вещества в дозе 30 мг/кг был сопоставим с изониазидом и амикацином, превосходил этамбутол и ципрофлоксацин, а в дозе 20 мг/кг – оказался равноценен офлоксацину [7, 8, 9].

Полученные результаты исследований послужили основанием для синтеза в Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского противотуберкулезного препарата нового поколения – Перхлозона (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) [11, 8, 9] (рис. 1.).

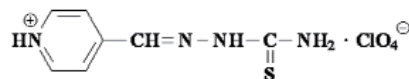


Рис. 1. Химическая формула препарата Перхлозон® (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат).

С 1987 по 2006 г. были проведены доклинические исследования в ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России в соответствии со стандартом GLP (Good laboratory practice). В исследовании было показано, что тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®) обладает хорошим профилем безопасности и переносимости.

По результатам доклинических исследований, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат – активный и малотоксичный противотуберкулезный препарат, обладающий выраженным антимикобактериальным действием *in vivo* и *in vitro*, обладает умеренной эмбриотоксичностью, не проявляющий аллергенных, иммунотоксических и мутагенных свойств, активирует фагоцитарную функцию макрофагов, имеет протективный и терапевтический эффект, усиливает эффективность других противотуберкулезных препаратов. Не вызывает структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта [10, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22].

Результаты доклинического исследования послужили основанием для проведения клинического исследования.

В 2009 году было проведено клиническое исследование I фазы "Проспективное открытое несравнительное изучение безопасности и переносимости с изучением фармакокинетики после перорального применения препарата Перхлозон® у здоровых испытуемых" в ГНИЦ профилактической медицины (г. Москва) и ГНЦ Институте иммунологии РАМН (г. Москва). Данное исследование проводилось на здоровых добровольцах для оценки переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата и выработки рекомендаций по режиму дозирования для клинического использования. В исследование было включено 36 здоровых добровольцев (мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет, соответствовавших критериям включения. Была проведена оценка переносимости и безопасности тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона) в дозах, покрывающих интервал 400-1600 мг, соответственно 1, 2, 3 и 4 таблетки. Режим дозирования вещества составил 1 раз в сутки [16, 17]. После приема препарата внутрь было зафиксировано быстрое всасывание Перхлозона в системный кровоток и достижение максимальных значений в течение 1,5-3 часов. Период полувыведения составил 12-27 часов.

Исследования показали, что однократный прием препарата Перхлозон® не нарушал функциональной активности систем организма, не оказывал негативного влияния на оцениваемые параметры (АД, ЧСС, температура тела, лабораторные показатели). Были выявлены такие нежелательные явления, связанные с приемом препарата, как сонливость, головная боль, гиперемия лица, слабость. Эти данные учитывались при проведении последующего клинического исследования.

С 2010 по 2012 год в рамках клинического исследования II/III фазы "Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон® в комплексной терапии больных туберкулезом легких" в трех центрах: ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России, ФГБУ "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза" Минздрава России и БУЗ Орловской области

“Орловский областной противотуберкулезный диспансер” проводилось исследование для оценки безопасности и эффективности противотуберкулезного препарата Перхлозон®, применяемого в составе стандартной противотуберкулезной терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью и с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ). Исследованная группа включала всех ведущих специалистов указанных учреждений: П.К. Яблонского, М.В. Павлову, Т.И. Виноградову, С.Н. Васильеву, Н.В. Заболотных, Л.И. Арчакову, Е.И. Малыгину, Н.В. Сапожникову, Б.М. Ариэля, И.В. Чернохаеву, В.А. Краснова, Е.В. Кульчавеня, Т.И. Петренко, Т.А. Рейхруд, С.Л. Нарышкину, Е.М. Жукову, В.Н. Елохину, С.В. Амосову, Б.А. Трофимова, А.С. Гущина.

Скрининговое обследование прошло 186 пациентов (мужчин и женщин) с туберкулезом органов дыхания (ТОД) в возрасте 18-50 лет. Стратификация проводилась по наличию/отсутствию множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) после проведения теста на лекарственную устойчивость молекулярно-генетическими методами. Рандомизировано в исследовании 147 пациентов. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1. Период терапии составил 90 ± 7 дней (3 месяца), общий период наблюдения в рамках клинического исследования составил 180 ± 7 дней (6 месяцев). Лечение проводилось в соответствии с положениями Приказа №109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. “О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации” с учетом резистентности к противотуберкулезным препаратам. Перхлозон® назначался пациентам весом 50-60 кг по 800 мг/сутки; 60-70 кг – 1200 мг/сутки; 70 кг и более – 1600 мг/сутки.

В структуре клинических форм заболевших преобладали инфильтративный туберкулез легких с долевыми и полисегментарными поражениями (95,8%). Деструктивные формы туберкулеза имели место у всех больных, в том числе в 33,3% случаев (49) сформированы полости распада, у остальных – пневмониогенные полости и несформированные деструктивные изменения. Бактериовыделение зарегистрировано у всех пациентов. В 49,0% (72) случаев выделялись микобактерии туберкулеза с сохраненной чувствительностью, в 51,0% (75) – с МЛУ МБТ. Симптомы интоксикации различной степени имели место в 72,1% (106) случаев. В подавляющем большинстве случаев имело место изменение гематологических показателей крови (95,2%; 140).

Пациенты были распределены на две группы: основная (I - n=100), где пациентам к базовой терапии с учетом лекарственной чувствительности присоединен Перхлозон®, и контрольная (II n = 47), где больные получали базовую противотуберкулезную терапию также с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ.

Из 147 пациентов, участвующих в исследовании, нежелательные явления были зарегистрированы в 45,6% (67) случаев (в 38,0% (38) случаев на фоне начала приема Перхлозона (I группа, n=100) и в 29,8% (14) – группы сравнения (II n=47), которая получала стандартный режим терапии). В I группе в 13,0% (13) имели место нежелательные явления (НЯ) легкой степени тяжести, в 22,0% (22) – средней тяжести и в 3,0% (3) – тяжелые НЯ. После отмены исследуемого препарата состояние пациентов нормализовалось в течение 14 дней. В основном пациенты ощущали тошноту, рвоту, горечь во рту и боль в эпигастрии (n=17, то есть 17%), при этом в 13 случаях НЯ явилось причиной выбывания из исследования.

Аллергические реакции зафиксированы в 5,0% (5) случаев в I группе против 2,1% (1) во II группе и выражались в появлении зуда, сыпи покраснения; в 7,0% (7) имели место токсико-аллергические реакции, часто сопровождавшиеся повышением температуры до субфебрильных и фебрильных значений. Имел место один случай отека Квинке в I группе, возможно, связанный с приемом препарата. Один случай нейротоксической реакции как в I, так и II группе.

В 7,0% (7) в I группе зарегистрированы нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы в виде учащенного сердцебиения, резкого снижения артериального давления (АД), нарушений сердечного ритма, которые не имели отражения при проведении ЭКГ.

В 8,0% (8) случаев в I группе пациенты жаловались на головную боль и головокружение, плохо поддающиеся медикаментозному воздействию. 5 из 8 пациентов по этой причине были из исследования. Во II группе жалобы на головную боль и слабость зафиксированы в 4,3% (2) случаев.

Обращает на себя внимание тот факт, что 22% нежелательных явлений нарастали в процессе лечения и достигали максимального выражения к концу первого месяца терапии (n=13), 44,1% – через две недели и только 13,6% нежелательных явлений проявлялись в первые дни терапии с применением Перхлозона.

Клинические и биохимические показатели крови не имели достоверных изменений в динамике на фоне лечения и не отличались в группах сравнения.

Все нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, носили обратимый характер и купировались после отмены препарата. Всего прекратили участие в исследовании 27 пациентов по разным причинам, 18 из них в связи с наличием нежелательных явлений.

Эффективность терапии оценивалась по динамике купирования симптомов интоксикации и респираторной симптоматики по пятибалльной шкале, прекращению бактериовыделения по данным лабораторного комплекса исследования мокроты и динамике рентгенологических изменений, регрессии инфильтративных изменений и закрытию полостей распада.

Проведен анализ 120 пациентов: основной (I; n=73), контрольной (II; n=47) группы. Каждая группа разделена на две подгруппы (А и Б): с туберкулезом органов дыхания (ТОД) с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (IA, n=38; IIA, n=22) и ТОД с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (IB, n=35; IIB, n=25).

Достоверность различий между группами в частоте распределения случаев с положительной динамикой оценивалась методом 2 для независимых групп, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Проведенный анализ полученных данных не выявил достоверных отличий по критериям эффективности между IA и IIA подгруппами, т.е. у пациентов с сохраненной лекарственной устойчивостью МБТ, тогда как между IB и IIB различия имели достоверный характер по всем характеристикам (купированию симптомов интоксикации, прекращению бактериовыделения и рентгенологической динамике).

По полученным данным, в обеих исследуемых группах наблюдался стойкий регресс показателей “кашель, отхождение мокроты”, “характер мокроты”, “утомляемость” и “работоспособность”. Был зафиксирован единственный случай кровохарканья и повышения температуры тела у пациента I группы с прогрессированием специфического процесса.

В подгруппах (IA и во IIA) анализ сроков прекращения бактериовыделения у пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ по результатам бактериологического исследования статистически достоверных различий к 6 месяцам терапии не получено ($p=0,505$, $p=1,000$, $p=0,518$, $p=0,518$, $p=0,518$ в 1-ый, 2-ой, 3-ий, 4-ый и 6-ой месяцы соответственно). При сравнении аналогичных показателей в IB и IIB подгруппе у пациентов с МЛУ МБТ частота динамики прекращения бактериовыделения была чаще в IB подгруппе (80%, 80%, 80% и 88,6% в шестой), чем во IIB (56,5%, 60,87%, 69,57% и 60,87% соответственно). Имелись достоверные различия к шестому месяцу терапии ($p=0,023$).

Закрытие полостей распада в легких через 1 месяц лечения с использованием Перхлозона в IA подгруппе достигнуто в 94,7% случаев, в то время как в контрольной подгруппе (IIA) этот показатель составил лишь 75,0%, различия были статистически достоверны ($p=0,047$). Достигнутый результат сохранялся в 94,7% в IA подгруппе и через 6 месяцев, тогда как во IIB имел место лишь в 83,3% случаев, различия были недостоверны ($p=0,195$).

В IB подгруппе через 1 месяц комплексного лечения было зафиксировано закрытие полостей распада в легких в 77,1% случаев против 65,2% во IIB подгруппе, через 6 месяцев эти показатели составили 91,4% и 78,3% соответственно. На каждом из четырех периодов сравнения различия были статистически недостоверны ($p=0,376$, $p=0,135$, $p=0,418$ и $p=0,244$ в 1-ый, 2-ой, 3-ий и 4-ый месяцы соответственно).

В 2014 году в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России проведен анализ отдаленных результатов лечения 29 пациентов 1Б подгруппы после 15 месяцев химиотерапии. Завершили полный курс лечения 19 человек (65,5%). В 20,6% (6) случаев терапия была прервана по разным причинам. Эффективность терапии в 47,3% (9) случаев расценена как «значительное улучшение» по критерию стойкое абацелирование и закрытие полостей распада; в 52,6% (10) имело место «улучшение» по критерию стойкого абацелирования. В 10,5% (2) зарегистрирован рецидив заболевания. Таким образом, общая эффективность терапии с применением Перхлозона в течение 3 месяцев при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составила 89,5% к окончанию основного курса терапии, что соответствует требованию ВОЗ (2013).

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений была достоверно выше, чем в контрольной. Все нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, могли иметь связь с исследуемым препаратом, однако носили обратимый характер и исчезали после отмены препарата.

2. Применение Перхлозона в составе комплексной терапии достоверно ускоряет сроки абацелирования у пациентов с лекарственно-резистентным туберкулезом легких по сравнению со стандартными схемами химиотерапии туберкулеза легких и существенно ускоряет сроки исчезновения бактериовыделения у пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких.

3. Эффективность курса терапии с применением Перхлозона при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ по критерию стабильного абацелирования составила 89,5%.

По результатам исследования была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук [17], получено одно авторское свидетельство (1990 г.), два патента на изобретение [15, 16], опубликовано 5 статей [11, 12, 13, 24, 25] в отечественных журналах, две статьи в международном издании с импакт-фактором 5,391 и 4,395 [26, 27], 1 методические рекомендации [23].

Полученные в результате доклинических и клинических исследований данные позволили в 2012 г. зарегистрировать в Российской Федерации единственный новый отечествен-

ный противотуберкулезный препарат Перхлозон® (ЛП-001899 от 09.11.2012). Сегодня препарат имеет регистрацию в Канаде (27.10.2011 № CA2794439B1), ЮАР (2012/07189 от 29.05.13), в Монголии (№3909 от 09.10.2014, SHB0233RU), Гонконге (№2464/12 от 05.06.12), Нигерии (NG/C/2012/575 от 19.10.12), в Украине (№102970 от 27.08.13).

В условиях роста туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью появление в практике данного препарата дает шанс на излечение наиболее сложной категории пациентов. Результаты исследований препарата не являются окончательными, а побуждают к его изучению в рамках научных исследований, дальнейших клинических испытаний с увеличением срока применения препарата, при различных локализациях и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

С 2014 года стартовало новое клиническое исследование «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование эффективности и безопасности препарата Перхлозон® в комплексной терапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции (PERHL-03-2013)», одобрение МЗ №183 от 08 апреля 2014 г. В исследование планируется включить 340 пациентов с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе с ВИЧ-инфекцией.

Протокол исследования получил положительную оценку международной компании Ob Medfiles (Эстония). Полученные результаты могут быть представлены на международном уровне.

Таким образом, препарат Перхлозон® прошел все необходимые этапы исследований нового лекарственного средства в соответствии с мировыми стандартами в области клинических исследований от доклинических исследований до клинических испытаний препарата. По результатам исследований защищена докторская диссертация, получены патенты на изобретения, опубликованы статьи в ведущих научных и международных изданиях. В настоящих условиях роста туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя Перхлозон® является необходимым противотуберкулезным препаратом, который обладает выраженным эффектом в отношении лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий и дает шанс на выздоровление большому числу пациентов.

Сведения об авторах

1. Павлова Мария Васильевна, руководитель отделения терапии туберкулеза легких, профессор, д.м.н., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, Тел.: 8(812) 5792501, e-mail: mv@spbniif.ru
2. Виноградова Татьяна Ивановна, главный науч. сотрудник лаб. экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий, д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, 191036, Санкт-Петербург, Политехническая, д.32, Тел.: 8(812)2978622, e-mail: vino@spbniif.ru
3. Яблонский Петр Казимирович, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, профессор, д.м.н., 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел.: 8(812) 5792501, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Список литературы

1. World Health Organization Global tuberculosis report, 2013.
2. Иванова, Л. А. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Л. А. Иванова, М. В. Павлова, Л. И. Арчакова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5. – С. 14-16.
3. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза / М. И. Перельман, Г. Б. Соколова, С. Е. Борисов и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 8. – С. 28-36.
4. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор. – Москва, 2013. – 280с.
5. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future / C. Lienhardt [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, suppl. 2. – S. 241-249.
6. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза / М. И. Перельман [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 8. – С. 28-36.
7. Патент RU № 1621449 Перхлорат-4-тиоуреидоиминометилпиридиния, обладающий туберкулостатической активностью / В.Н. Елохина, А.Е. Александрова, А.С. Нахманович, Р.А. Щеголева, Р.А. Карнаухова, Т.И. Виноградова, И.Д. Калихан (гос. рег. 25.10.1993).
8. Патент RU № 2423977 Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения / А.С. Гуцлин, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский, Г.А. Батонин, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева, А.В. Мальгин (Заявка 2010115705/15, 20.04.2010 Опубликовано 20.07.2011)
9. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1994. – 39 с.
10. Доклиническое изучение влияния нового противотуберкулезного препарата Перхлозон® на состояние потомства // Мальгина Е.И. и [др.] / Репродуктивное здоровье: проблемы, пути, решения и достижения: сб. науч. трудов и материалов междунар. мед. форума Судак, 6-8 мая 2014 г. – Симферополь: «Оджакъ», 2014. – С. 197-200.
11. «Перхлозон» – новое соединение, обладающее выраженной противотуберкулезной активностью // Виноградова Т.И. и др. / Химия лекарственных веществ. – СПб., 1994. – С. 94-95.
12. Конструирование и исследование новых веществ, обладающих противотуберкулезной активностью: оригинальное соединение «перхлозон» как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза / Т.И. Виноградова [и др.]. // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 3. – С. 45-47.
13. Разработка оптимальных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза в эксперименте / Т.И. Виноградова [и др.] // Первый медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 88-93.
14. Оценка противотуберкулезной активности и некоторых токсикологических параметров оригинального соединения «Перхлозон» // Александрова А.Е. и др. // Российский Нац. конгр. «Человек и лекарство», 4-й: тез. докл. – М., 1997. – С. 187.
15. Новые синтетические соединения, обладающие выраженной противотуберкулезной активностью // Александрова А.Е. и др. // Нац. конгр. «Человек и лекарство», 5-й: тезисы докладов. – М., 1998. – С. 541.
16. Первый опыт применения нового противотуберкулезного препарата ПЕРХЛОЗОН® во фтизиатрии / П.К. Яблонский [и др.]. // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 269-270.
17. Виноградова, Т.И. Противотуберкулезные свойства оригинального соединения «перхлозон» // Виноградова Т.И., Александрова А.Е., Антонова Е.В. // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем: материалы Всерос. науч. – практич. конф. – СПб., 1998. – Т. 1. – С. 164-168.
18. Экспериментальная оценка комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза / Виноградова Т.И. и др. // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внегочного туберкулеза: науч. тр. Всерос. науч.-практич. конф. – СПб., 2006. – С. 253-254.
19. Экспериментальный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: оптимальные схемы лечения // Виноградова Т.И. и др. // Туберкулез в России: год 2007: материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 95-96.
20. Оценка эффективности режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого экспериментального туберкулеза // Виноградова Т.И. и др. // Психофармакол., биол., наркол. – 2007. – Т.7, спец. выпуск (ч.1). – С. 168.
21. Результаты экспериментальных исследований по созданию современных технологич. фармакологической коррекции этиопатогенетической терапии туберкулеза // Виноградова Т.И. и др. // Новые медицинские технологии: тез. докл. II междунар. ассамблеи, VII междунар. специализированной выставки «Аптека 2000». – М., 2000. – С. 22-23.
22. Перхлозон как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза // Виноградова Т.И. и др. // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 190-191.
23. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлозон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / П.К. Яблонский [и др.]. // Мед. альянс. – 2013. – № 2. – С. 69-81.
24. Виноградова Т.И. Пути повышения эффективности этиотропной терапии туберкулеза // Туберкулез и город: проблемы профилактики, диагностики и лечения. СПб., 1996. – Т.Х. – С. 149-152.
25. Мониторинг нежелательных реакций на фоне терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозон) // Чернохаева И.В. и соавт. // МедАльянс. – 2014. – №2. – С. 59-65.
26. Confirmation of preclinical studies data on tioureidoiminoethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) in clinic / M.Pavlova [et al.] // International Journal of Current Research [Эн.реч.печ.] – 2015. – Vol. 7, Issue 04, pp. 14501-14505. www.journaljournal.com.
27. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminoethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) / I. Chernokhaeva [et al.] // International Journal of Technical Research and Applications [Эн.реч.печ.] – 2015. – Vol. 3, Issue 03, pp. 59-62. www.ijtra.com