



## Исследование генотоксических свойств противотуберкулезного препарата тиозонид

А. Ю. САВЧЕНКО<sup>2</sup>, М. С. БУРЕНКОВ<sup>3</sup>, П. С. БАЙДИН<sup>3</sup>, Г. В. РАМЕНСКАЯ<sup>4</sup>, Н. В. ПЕРОВА<sup>4</sup>, В. Г. КУКЕС<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область, РФ

<sup>3</sup>АО «Фарм-Синтез», Москва, РФ

<sup>4</sup>АНО Институт медико-биологических информационных технологий, Москва, РФ

<sup>5</sup>Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка мутагенных свойств препарата тиозонид в тестах учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и учета мутаций на штаммах *Salmonella typhimurium*.

**Материал и методы.** Проведены исследования с использованием гибридов F1 мышей линии CBA×C57BL/6, получавших тиозонид в эквиваленте терапевтической дозы и превышающей ее в 160 раз, однократно и курсом из 5 введений. Проведена оценка генетической токсичности препарата тиозонид на штаммах *Salmonella typhimurium* в тестируемых дозах 1 000, 100, 10, 1 и 0,1 мкг на чашку.

**Результаты.** Показано отсутствие мутагенной активности препарата тиозонид в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. Уровень aberrаций хромосом в опыте не превышал соответствующих контрольных значений. Следовательно, тиозонид на терапевтическом уровне (25 мг/кг) и при превышении его в 160 раз (4 000 мг/кг) не индуцировал хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей ни при однократном, ни при курсовом внутрижелудочном введении.

Количество колоний ревертантов в контроле с растворителем в вариантах CM- и CM+ в тесте Эймса было в пределах колебаний спонтанного уровня для данных штаммов, тиозонид во всех тестируемых дозах не показал мутагенного эффекта на штаммах TA 100, TA 98 и TA 97 как в присутствии системы метаболической активации, так и без нее.

**Ключевые слова:** тиозонид, мутагенная активность, хромосомные aberrации, генотоксичность, тест Эймса

**Для цитирования:** Савченко А. Ю., Буренков М. С., Байдин П. С., Раменская Г. В., Перова Н. В., Кукес В. Г. Исследование генотоксических свойств противотуберкулезного препарата тиозонид // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-22-27>

## Study of Genotoxic Properties of Thiozonide

A. YU. SAVCHENKO<sup>2</sup>, M. S. BURENKOV<sup>3</sup>, P. S. BAYDIN<sup>3</sup>, G. V. RAMENSKAYA<sup>4</sup>, N. V. PEROVA<sup>4</sup>, V. G. KUKES<sup>5</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Center of Biomedical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow Region, Russia

<sup>3</sup>Pharm-Sintez, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Institute of Medical Biological Information Technologies, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Clinical Pharmacology Branch, Research Center of Biomedical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** evaluation of mutagenic properties of thiozonide in tests of chromosomal aberrations in mammalian bone marrow cells and mutation accounting on *Salmonella typhimurium* strains.

**Subjects and methods.** Studies were carried out using F1 hybrids of CBA×C57BL/6 mice, they received thiozonide in the equivalent of a therapeutic dose and 160 times above it, once and in the course of 5 injections. The genetic toxicity of thiozonide was evaluated on *Salmonella typhimurium* strains in the tested doses of 1,000, 100, 10, 1 and 0.1 µg per plate.

**Results.** No mutagenic activity of thiozonide in the chromosomal aberration counting test in bone marrow cells of mice was demonstrated. The level of chromosome aberrations in the experiment did not exceed the corresponding control values. Thus, thiozonide at the therapeutic dose (25 mg/kg) and 160-fold increase above it (4,000 mg/kg) did not induce chromosomal aberrations in the bone marrow cells of mice either with single dosing or several intragastric administrations.

According to the Ames test results, the number of revertant colonies in the solvent control in the CM- and CM+ variants was within the range of spontaneous fluctuations for these strains; thiozonide in all tested doses did not show mutagenic effect on the TA 100, TA 98, and TA 97 strains both with the system metabolic activation and without it.

**Key words:** thiozonide, mutagenic activity, chromosomal aberrations, genotoxicity, the Ames test

**For citations:** Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baydin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G. Study of genotoxic properties of thiozonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 22-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-22-27>

Для корреспонденции:  
Савченко Алла Юрьевна  
E-mail: alursav@mail.ru

Correspondence:  
Alla Yu. Savchenko  
Email: alursav@mail.ru

Ситуация с туберкулезом в России до сих пор неоднозначна: наряду со стабилизацией общей и детской заболеваемости, есть сообщения о росте заболеваемости туберкулезом с устойчивостью возбудителя иногда ко всем имеющимся противотуберкулезным препаратам (ПТП) [6, 7]. Этот феномен побуждает разрабатывать и вводить в практику новые ПТП, эффективные в отношении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, однако среди них преобладают зарубежные: бедаквилин (Janssen), деламанид (Otsuka), претоманид (Mylan) [10, 11]. Отечественные разработки в настоящее время представляет только разрешенный к применению перхлорон (производитель Группа компаний «Фармасинтез») [8]. В этой связи оправдан активный поиск новых противотуберкулезных средств, одним из которых является препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид (производитель АО «Фарм-Синтез»), по химической структуре представляющий собой {1R,2S+1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол [5]. Это инновационное лекарственное средство показало специфическую противотуберкулезную активность как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* в экспериментальных исследованиях на животных. На модели генерализованного туберкулеза у мышей показано, что показатели КОЕ *Mtb* в легких мышей при монотерапии тиозонидом сравнимы с таковыми при монотерапии рифампицином в аналогичной дозе. Продолжительность жизни животных при этом была выше 120 сут (максимальное время наблюдений), в контроле животные погибали в среднем на 25-й день. Показано также, что имеет место синергизм с ПТП 1-го ряда изониазидом, рифампицином и этамбутолом, в частности, совместная терапия тиозонидом с изониазидом или рифампицином приводит практически к полному выздоровлению подопытных животных, что доказано бактериологически и гистологически [1].

Неотъемлемой частью разработки нового лекарственного средства является оценка его влияния на аппарат ДНК [2], в связи с чем предпринято изучение генотоксических свойств препарата тиозонид в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и с использованием теста Эймса.

### Материал и методы

Изучение мутагенного действия тиозонида в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей осуществляли на гибридах F1 мышей СВА×С57BL/6, самцах и самках массой тела 18–20 г, используя метод С. Е. Ford [10], позволяющий проводить учет и анализ клеток костного мозга млекопитающих на стадии метафазы. Тиозонид вводили в дозах 25 мг/кг (эквивалент 1 ТД) и 4 000 мг/кг (1/5 от максимальной дозы, использованной при изучении острой токсичности), превышающей терапевтическую

в 160 раз, но не оказывающей токсического действия на интактных мышей. Препарат вводили внутрижелудочно в объеме 0,2 мл. В качестве растворителя использовали 1%-ный крахмальный гель. Контрольным животным растворитель вводили в том же объеме. В качестве позитивного контроля использовали циклофосфамид в дозе 20 мг/кг, введенный однократно.

Оценку мутагенного действия тиозонида в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей проводили в 2 этапа. На первом этапе сформировано две группы животных. Препарат вводили внутрижелудочно 1 раз в сутки в дозах 25 мг/кг и 4 000 мг/кг. На втором этапе исследований также сформировано две группы животных. Одна группа состояла только из самок, вторая из самцов. Тиозонид вводили в дозе 25 мг/кг внутрижелудочно в течение 5 дней с интервалом между введениями 24 ч. В качестве позитивного контроля также использовали циклофосфамид в дозе 20 мг/кг, введенный однократно. Фиксацию клеток костного мозга мышей проводили спустя 24 ч после последнего введения препарата.

На каждый опытный и контрольный варианты брали по 5 животных и изучали 100 метафазных пластинок от каждого. Для подсчета отбирали метафазные пластинки с хорошим разбросом хромосом, без продольных наложений и модульным числом 40. Анализ проводили на микроскопах, используя иммерсионные объективы с зеленым фильтром, в метафазном тесте учитывали одиночные и парные делеции, хроматидные и хромосомные обмены и другие нарушения хромосом.

Мутационный тест на *Salmonella typhimurium* проведен с использованием набора индикаторных штаммов, позволяющих регистрировать мутации типа сдвига рамки считывания генетического кода (ТА 98 и ТА 97) и замены пар оснований (ТА 100). Штаммы получены из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов «ГосНИИгенетика».

Для метаболической активации использовали фракцию S9 печени самцов крыс линии Вистар, которым за 5 дней до забоя вводили индуктор микросомальных ферментов совол (300 мг/кг однократно внутрибрюшинно). Для контроля активности системы метаболической активации использовали этидия бромид (10 мкг на чашку) на штамме ТА 98 в присутствии системы метаболической активации (МС+).

Препарат тиозонид растворяли *ex tempore* в диметилсульфоксиде (ДМСО) до конечных концентраций 10 000, 1 000, 100, 10 и 1 мкг/мл. Тестируемые дозы препарата составили 1 000, 100, 10, 1 и 0,1 мкг на чашку. Эксперимент сопровождали положительными контролями, в качестве которых использовали вещества, индуцирующие мутации у соответствующих штаммов-тестеров при наличии или отсутствии условий активации. Для вариантов без активации (МС-) нами использованы азид

натрия 10 мкг па чашку для штамма ТА 100 при МС-; 2,7-диамино-4,9-диокси-5,10-диоксо-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-дизаопирен (ДИАМ) – 10 мкг на чашку для штамма ТА 98 при МС- -, 9-аминоакридин (9АА) – 50 мкг на чашку для штамма ТА 97 при МС-. Для контроля активности системы метаболической активации использовали этидиум бромид 10 мкг на чашку на штамме ТА 98 при МС+. В качестве негативного контроля использовали ДМСО (0,1 мл на чашку). Параллельно в опыт включали варианты без (МС-) и в присутствии (МС+) системы метаболической активации. В каждом контрольном и опытном вариантах использовали по 2 чашки. Мутагенный эффект считали значимым, если среднее количество колоний ревертантов на чашку в опытном варианте превышало таковое в контрольном варианте в 2 раза и более [3]. Результаты эксперимента учитывали при наличии стандартного ответа во всех вариантах позитивного и негативного контроля. Рассчитывали среднее число колоний ревертантов (М) и стандартное отклонение (SD) этого показателя [4]. Полученные данные статистически обработаны при помощи программы Statistica 6.0 для Windows. Для проверки значимости различий в тесте хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей использовали критерий хи-квадрат. Значимость различий в тесте Эймса проверяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Если достигнутый уровень значимости не превышал 0,05, их считали статистически значимыми [9].

Результаты исследования

Изучение мутагенного действия тиозонида в тесте хромосомных aberrаций в клетках костного

мозга мышей показало, что aberrации в опытных и контрольном вариантах представлены хроматидными и изохроматидными фрагментами. Уровень aberrаций хромосом в опытных вариантах не превышал соответствующих контрольных значений (табл. 1).

Тиозонид на терапевтическом уровне (25 мг/кг) и при превышении его в 160 раз (4 000 мг/кг) не индуцировал хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей ни при однократном, ни при курсовом внутрижелудочном введении, в последнем случае – у мышей обоего пола (табл. 1, 2).

Количество колоний ревертантов в контроле с растворителем в вариантах МС- и МС+ в тесте Эймса было в пределах колебаний спонтанного уровня для данных штаммов. Ответ штаммов на стандартные мутагены был в пределах обычных уровней. Препарат тиозонид во всех тестируемых дозах, от минимальной до максимальной, не показал мутагенного эффекта на штаммах ТА 100, ТА 98 и ТА 97 как в присутствии системы метаболической активации, так и без нее (табл. 3, представлены данные о числе колоний в самой большой и в самой малой дозировке препарата тиозонид на чашку). Таким образом, препарат тиозонид не оказывает мутагенного действия, судя по результатам тестов хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и теста Эймса.

Заключение

Важным критерием безопасности ПТП является отсутствие генотоксичности, в особенности если речь идет о ПТП, предназначенных для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и применяемых длительными курсами.

Таблица 1. Результаты изучения цитогенетической активности препарата тиозонид в клетках костного мозга мышей гибридов СВА×С57BL/6 при однократном введении

Table 1. Results of assessment of cytogenetic activity of thioisonide in bone marrow cells of CBA×C57BL/6 mice hybrids after a single injection

Тиозонид, доза, мг/кг	Всего просмотрено метафаз	Из них aberrантных	% aberrантных	Значение $\chi^2$ (уровень значимости различий с контролем, p)
25 мг/кг	500	4	0,8	$\chi^2 = 0,14$ (p = 0,70)
4 000 мг/кг	500	4	0,8	$\chi^2 = 0,14$ (p = 0,70)
Контроль (1%-ный раствор крахмала)	500	3	0,6	-
Позитивный контроль (циклофосфамид 20 мг/кг, однократно)	500	175	35,0	$\chi^2 = 190,4$ (p < 0,001)

Таблица 2. Результаты изучения цитогенетической активности препарата тиозонид в клетках костного мозга мышей гибридов СВА×С57BL/6 при многократном введении

Table 2. Results of assessment of cytogenetic activity of thioisonide in bone marrow cells of CBA×C57BL/6 mice hybrids after multiple injections

Тиозонид, доза, мг/кг	Всего просмотрено метафаз	Из них aberrантных	% aberrантных	Значение $\chi^2$ (уровень значимости различий с контролем, p)
Ежедневно, 25 мг/кг, в течение 5 сут, самки	500	4	0,8	$\chi^2 = 0,7$ (p = 0,41)
Ежедневно, 25 мг/кг, в течение 5 сут, самцы	500	3	0,6	$\chi^2 = 0,2$ (p = 0,65)
Контроль (1%-ный раствор крахмала)	500	2	0,6	-
Позитивный контроль (циклофосфамид 20 мг/кг, однократно)	500	175	35,0	$\chi^2 = 193,6$ (p < 0,001)

Таблица 3. Результаты оценки мутагенной активности препарата тиозонид в тесте Эймса

Table 3. Results of assessment of mutagenic activity of thiosonide by the Ames test

Штамм	Наличие метаболической активации (МС- или МС+)	Доза препарата тиозонид, мкг/чашка	Число колоний ревертантов, М ± SD	Кратность превышения контроля	Значение F	Уровень значимости различий p
ТА 100	МС-	1000 0,1 ДМСО Азид натрия	79,5 ± 7,8 100,0 ± 1,4 85,5 ± 31,8 1 309,0 ± 140,0	0,93 1,2 - 15,3	0,07 0,41 - 145,2	0,82 0,59 - <b>0,007</b>
	МС+	1000 0,1 ДМСО	111,0 ± 25,5 88,0 ± 7,1 101, 5 ± 6,4	1,1 0,87 -	0,26 4,03 -	0,66 0,18 -
ТА 98	МС-	1000 0,1 ДМСО ДИАМ	9,0 ± 2,8 13,5 ± 0,7 14,0 ± 1,4 1 208,0 ± 121,0	0,64 0,96 - 86,3	5,0 0,20 - 475212	0,15 0,69 - <b>&lt;0,001</b>
	МС+	1000 0,1 ДМСО Этидиум бромид	21,0 ± 0,1 16,5 ± 3,6 17,0 ± 1,4 112,0 ± 19,8	1,23 0,97 - 6,9	16,0 0,03 - 45,8	0,06 0,87 - <b>0,021</b>
ТА 97	МС-	1000 0,1 ДМСО 9АА	105,5 ± 0,71 102,5 ± 10,6 104,0 ± 2,8 421,0 ± 43,8	1,11 0,99 - 4,05	0,53 0,04 - 104,13	0,54 0,86 - <b>0,009</b>
	МС+	1000 0,1 ДМСО	102,0 ± 14,1 118,0 ± 8,5 116,5 ± 21,9	0,88 1,01 -	0,62 0,01 -	0,51 0,94 -

Примечание: подчеркнуто – значимый мутагенный эффект, ДМСО – диметисульфамид, негативной контроль. азид натрия, ДИАМ, этидиум бромид – стандартные мутагены (позитивный контроль)

Из зарегистрированных в последнее время ПТП подобного рода только для деламаида (производитель «Отсука», Япония) опубликованы данные об отсутствии генотоксичности, а также назван вероятный механизм этого феномена [12]. В этой связи данные об отсутствии мутагенного и генотоксического действия отечественного препарата тиозонид из группы диарилхинолинов представляются актуальными для дальнейшей разработки этого лекарственного препарата.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова И. В., Буренков М. С., Лепеха Л. Н., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Демикхова О. В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 46-50. doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.

2. Быков В. В., Седых И. М., Быкова А. В. Оценка мутагенности в тесте Эймса производного бензопентатиепина // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 4. https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-01.

3. Доржханд Балдандорж, Батцэцэг Чойдаш, Купул Жалхаа. Оценка мутагенной активности почв г. Эрдэнэт // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 6-1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mutagennoy-aktivnosti-pochv-g-erdenet (дата обращения: 26.12.2019).

4. Колобродова Н. А., Снигур Г. Л., Куркин Д. В. Определение мутагенности нового вещества с антидиабетическим действием в микропланшетном варианте теста Эймса // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 2 (46). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-mutagennosti-novogo-veschestva-s-antidiabeticheskim-deystviem-v-mikroplanshetnom-variante-testa-eymsa (дата обращения: 26.12.2019).

5. Меньшикова Л. А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида: дис. ... канд. фармацевт. наук. – М., 2016.

REFERENCES

1. Bocharova I.V., Burenkov M.S., Lepekha L.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Demikhova O.V. Preclinical studies of the specific activity of the new anti-tuberculosis drug of thiosonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 46-50. (In Russ.) doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.

2. Bykov V.V., Sedykh I.M., Bykova A.V. Mutagenicity assessment of a benzopentathiepine derivative in the Ames test. *Laboratornye Zhivotnye Dlya Nauchnykh Issledovaniy*, 2018, no. 4. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-01.

3. Dorjhand Baldandorzh, Battsetseg Chojdash, Kupul Jalkhaa. Assessment of soils mutagenic activity in Erdenet. *Acta Biomedica Scientifica*, 2010, no. 6-1. (In Russ.) Available: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mutagennoy-aktivnosti-pochv-g-erdenet (Accessed: 26.12.2019).

4. Kolobrodova N.A., Snigur G.L., Kurkin D.V. Assessment of mutagenicity of a new antidiabetic agent using microplate format mutagenicity assay. *Volgogradsky Nauchno-Meditsinsky Journal*, 2015, no. 2 (46). (In Russ.) Available: https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-mutagennosti-novogo-veschestva-s-antidiabeticheskim-deystviem-v-mikroplanshetnom-variante-testa-eymsa (Accessed: 26.12.2019).

5. Menshikova L.A. *Farmakokineticheskoye issledovaniye originalnogo lekarstvennogo sredstva tiozonida. Diss. kand. farmatsevt. nauk.* [Pharmacokinetic study of the original drug thiosonide. Cand. Diss.]. Moscow, 2016.

25

6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
7. Стерликов С. А., Русакова Л. И., Сон И. М. Исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью: результаты трехлетнего наблюдения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 14-26. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-sluchaev-lecheniya-tuberkulyoza-s-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-rezultaty-tryohletnego-nablyudeniya> (дата обращения: 05.08.2019).
8. Яблонский П. К., Виноградова Т. И., Левашев Ю. Н., Павлова М. В., Зильбер Э. К., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Заболотных Н. В., Витовская М. Л. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата "перхлозон" // КМАХ. – 2016. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/doklinicheskie-i-klinicheskie-issledovaniya-novogo-protivotuberkuleznogo-preparata-perhlozon> (дата обращения: 12.12.2019).
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. – London: Taylor and Francis, 2006. – 114 p.
10. Ford C. E., Hamerton J. L. The chromosomes of man // Nature. – 1956. – № 178 (4541). – P. 1020-1023.
11. Keam S. J. Pretomanid: First Approval // Drugs. – 2019. – № 79 (16). – P. 1797-1803. doi: 10.1007/s40265-019-01207-9.
12. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging // Drug. Dev. Res. – 2019. – № 80 (1). – P. 98-105. doi: 10.1002/ddr.21498.
6. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
7. Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M. Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis: results of three-year follow-up. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoj Statistiki*, 2018, no. 2, pp. 14-26. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-sluchaev-lecheniya-tuberkulyoza-s-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-rezultaty-tryohletnego-nablyudeniya> (Accessed: 05.08.2019).
8. Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev Yu.N., Pavlova M.V., Zilber E.K., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Zabolotnykh N.V., Vitovskaya M.L. Nonclinical and clinical studies of the new anti-tuberculosis drug of Perchlozone". *CMAC*, 2016, no. 1. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/doklinicheskie-i-klinicheskie-issledovaniya-novogo-protivotuberkuleznogo-preparata-perhlozon> (Accessed: 12.12.2019).
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London, Taylor and Francis, 2006, 114 p.
10. Ford C.E., Hamerton J.L. The chromosomes of man. *Nature*, 1956, no. 178 (4541), pp. 1020-1023.
11. Keam S.J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*, 2019, no. 79 (16), pp. 1797-1803. doi: 10.1007/s40265-019-01207-9.
12. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug. Dev. Res.*, 2019, no. 80 (1), pp. 98-105. doi: 10.1002/ddr.21498.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Савченко Алла Юрьевна**

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
ФМБА России»,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
фармакомоделирования.  
143442, Московская область, п. Светлые горы, д. 1.  
E-mail: alursav@mail.ru

АО «Фарм-Синтез»,  
111024, Москва, Кабельная 2-я ул., д. 2, стр. 46.

**Буренков Михаил Сергеевич**

кандидат биологических наук,  
менеджер по доклиническим исследованиям.  
E-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru

**Байдин Петр Сергеевич**

кандидат медицинских наук,  
руководитель медицинского отдела.  
E-mail: pbaidin@pharm-sintez.ru

**Раменская Галина Владиславовна**

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ  
(Сеченовский университет),  
доктор фармацевтических наук, профессор,  
директор Института фармации.  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
E-mail: ramenskaia@mail.ru

**Перова Надежда Викторовна**

АНО ИМБИИТ,  
доктор биологических наук, заместитель директора.  
123557, Москва, Б. Тишинский переулок, д. 43/20, стр. 2.  
E-mail: 89266076625@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Alla Yu. Savchenko**

Research Center of Biomedical Technologies,  
Federal Medical Biological Agency,  
Leading Researcher of Pharmacosimulation Laboratory.  
1, Svetlye Gory Settlement,  
Moscow Region, 143442.  
Email: alursav@mail.ru

AO Pharm-Sintez,  
2, Build. 46, the 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024.

**Mikhail S. Burenkov**

Candidate of Biological Sciences, Manager of Preclinical  
Studies  
Email: mburenkov@pharm-sintez.ru

**Petr S. Baydin**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Medical Department.  
Email: pbaidin@pharm-sintez.ru

**Galina V. Ramenskaya**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University),  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Director of Pharmacy  
Institute.  
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.  
Email: ramenskaia@mail.ru

**Nadezhda V. Perova**

Institute of Medical Biological Information Technologies,  
Doctor of Biological Sciences, Deputy Director.  
Bd. 2, 43/20, B. Tishinskiy Lane, Moscow, 123557.  
Email: 89266076625@mail.ru



**Кукес Владимир Григорьевич**

*ФГБУН НЦБМТ ФМБА России,*

*Филиал «Клиническая фармакология»,*

*доктор медицинских наук, профессор,*

*академик РАН.*

*109240, г. Москва, ул. Яузская, д.11, РФ,*

*E-mail: Elmed@yandex.ru*

**Vladimir G. Kukes**

*Research Center of Biomedical Technologies,*

*Federal Medical Biological Agency,*

*Clinical Pharmacology Branch,*

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS.*

*11, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia.*

*Email: Elmed@yandex.ru*

Поступила 21.09.2020

Submitted as of 21.09.2020