



Оценка безопасности лекарственного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование

А.Ю. САВЧЕНКО¹, М.С. БУРЕНКОВ², Е.И. БАЛАКИН²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, РФ

² АО «Фарм-Синтез», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка безопасности нового отечественного противотуберкулезного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы. Оценка безопасности препарата тиозонид проведена в период с 24 ноября 2014 г. по 17 мая 2019 г. в рамках многоцентрового 12-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (протокол № ТИО22, разрешение Минздрава России от 24.11.2014 № 661). В исследование включено 160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в 13 клинических центрах с верифицированным диагнозом МЛУ, пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ ТБ легких. На фоне стандартной противотуберкулезной терапии пациенты принимали тиозонид в дозе 200, 400 или 600 мг либо плацебо 1 раз/сут. Продолжительность лечения – 84 суток. Безопасность препарата оценивали по частоте и степени выраженности случаев развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), по изменению жизненно важных показателей в ходе физикального осмотра, по изменению показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность препарата тиозонид. В ходе исследования зарегистрировано 100 НЯ, но только одно из них (1%) – повышение уровня креатинфосфокиназы, было определено связано с исследуемым препаратом. По результатам статистического анализа не выявлено значимой зависимости между частотой НЯ и дозировкой препарата.

Заключение. Исследование безопасности оригинального противотуберкулезного препарата тиозонид у пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ легких при многократном приеме в дозах 200 мг, 400 мг и 600 мг показало его хорошую переносимость, сопровождалось единичными НЯ, среди которых не более 1% имели определенную связь с приемом данного препарата. Это позволяет рассматривать тиозонид как перспективный лекарственный препарат для терапии пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью, тиозонид, противотуберкулезные препараты, нежелательные явления, клиническое исследование.

Для цитирования: Савченко А.Ю., Буренков М.С., Балакин Е.И. Оценка безопасности лекарственного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 75–81. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-75-81>

Evaluation of Safety of Thioisonide in Multiple Doses in Patients with Multidrug, Pre-extensively or Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: a Multicenter Randomized Controlled Study

A.YU. SAVCHENKO¹, M.S. BURENKOV², E.I. BALAKIN²

¹ Research Center for Biomedical Technologies by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² AO Pharm-Sintez, Moscow, Russia

The objective: to evaluate safety of Thioisonide in multiple doses, a new domestic anti-tuberculosis drug, in patients with multidrug, pre-extensively or extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. The safety of Thioisonide was assessed from November 24, 2014 to May 17, 2019 within a multicenter, 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study (Protocol no. TIO22, Permit no. 661 dated November 24, 2014 by the Russian Ministry of Health). The study included 160 patients aged 18 to 60 years, who were undergoing inpatient or outpatient treatment in 13 clinical centers with the verified diagnosis of MDR TB, pre-XDR TB and XDR TB. Against the background of standard anti-tuberculosis therapy, patients received 200, 400 or 600 mg of Thioisonide or placebo once a day. Treatment duration made 84 days. The following parameters were used to assess safety of the drug: frequency and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), number of cases of early discontinuation of the drug due AEs and SAEs, changes in vital signs during a physical examination, abnormal parameters of laboratory and instrumental tests and examinations.

Results. It has been demonstrated that Thioisonide is well-tolerated and safe. During the study, 100 AEs were reported, but only one of them (1%), which was an elevated creatine phosphokinase level, was definitely related to the investigated drug. Statistical analysis reveal no significant relationship between the frequency of AEs and dosage of the drug.

Conclusion. A safety study of Thioisonide, an original anti-tuberculosis drug, in patients with MDR, pre-XDR and XDR pulmonary TB with multiple administration in doses of 200 mg, 400 mg and 600 mg showed its good tolerability, accompanied by single AEs, of which no more than 1% were definitely related to the investigated drug. Due to the above, Thioisonide can be considered as a promising drug for the treatment of MDR/XDR TB patients.

Key words: multidrug-resistant, pre-extensively drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Thioisonide, anti-tuberculosis drugs, adverse events, clinical study.

For citation: Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Balakin E.I. Evaluation of safety of Thioisonide in multiple doses in patients with multidrug, pre-extensively or extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicenter randomized controlled study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 75–81. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-75-81>

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

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

Введение

Стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагает снижение заболеваемости туберкулезом в мире на 80%, смертности от туберкулеза – на 90% к 2030 г. Однако достижению этой цели препятствует наличие широкой, пре-широкой и множественной лекарственной устойчивости (ШЛУ, пре-ШЛУ, МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*, а также распространение осложненных форм туберкулеза, лечение которых требует одновременного использования большого числа препаратов [8, 11]. Применение противотуберкулезных средств часто сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) и нарушением функционирования различных органов и систем. В настоящее время подтверждены нефротоксичность аминогликозидов, кардиотоксичность фторхинолонов, токсичность в отношении ЖКТ этионамида и пара-аминосалициловой кислоты, токсичность циклосерина в отношении функций центральной нервной системы [1, 14].

При лечении пациентов с МЛУ, Пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ в 87,4% случаев могут развиваться нежелательные явления [7]. Вместе с тем, рекомендованный срок терапии составляет не менее 9 месяцев [3]. В случае длительного курса приема противотуберкулезных препаратов безопас-

ность и переносимость могут иметь определяющее значение, особенно если речь идет о новой разработке, такой как отечественный препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид (АО «Фарм-Синтез», Россия). По химической структуре он представляет собой {1R,2S + 1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол. Тиозонид при исследовании *in vitro* показал выраженную антимикобактериальную активность: он ингибировал рост культуры лекарственно-чувствительного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, культуры штамма *M. tuberculosis* CN-40 с моноустойчивостью к изониазиду и культуры штамма *M. tuberculosis* MS-115 с МЛУ в жидкой и агаризованной среде Дюбо. Учитывая, что эффект наблюдался при относительно низких концентрациях, тиозонид может рассматриваться как перспективный препарат для терапии МЛУ-ТБ [4].

Цель исследования

Оценка безопасности нового отечественного противотуберкулезного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы

Изучение безопасности и переносимости тиозонида выполнено в период с 24 ноября 2014 г. по 17 мая 2019 г. в рамках клинического исследования по протоколу № ТИО22 (разрешение Минздрава России № 661 от 24.11.2014; исследование одобрено на заседании Совета по этике № 89 от 23 сентября 2014 г.).

В исследование включено 160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в 13 клинических центрах, с верифицированным диагнозом МЛУ, Пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ. Пройдя скрининговый визит, каждый пациент проходил процедуру рандомизации в одну из четырех групп (в соотношении 1:1:1:1), сопоставимых по полу, возрасту и тяжести заболевания, которое было у всех без исключения пациентов впервые выявленным. Рандомизацию в группы проводили при помощи использования рандомизационных листов, что позволило закрепить за каждым пациентом его рандомизационный номер и вести учет пациентов в режиме реально-го времени. Группа I получала препарат тиозонид в дозе 200 мг (2 капсулы + 4 капсулы с плацебо + стандартная противотуберкулезная химиотерапия (СПХТ)). Группа II получала тиозонид в дозе 400 мг (4 капсулы + 2 капсулы с плацебо + СПХТ). Группа III получала тиозонид в дозе 600 мг (6 капсул + СПХТ). Группа IV получала (6 капсул плацебо + СПХТ). В качестве СПХТ у больных МЛУ ТБ использовались препараты IV режима химиотерапии: комбинация как минимум из 5 противотуберкулезных препаратов, к которым чувствительность МБТ была сохранена, например: пиразинамид, левофлоксацин или моксифлоксацин, канамицин/амикацин или капреомицин, протионамид/этионамид или ПАСК, этамбутол, циклосерин или теризидон. Для пациентов с Пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ использовались препараты V режима, состоящего как минимум из 6 противотуберкулезных препаратов, чувствительность МБТ к которым была сохранена, например: капреомицин или канамицин/амикацин, левофлоксацин или моксифлоксацин, пиразинамид, этамбутол, циклосерин/теризидон, протионамид/этионамид, ПАСК, линезолид. Назначение препаратов резервного ряда зависело от лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от больного, причем учитывались данные о лекарственной устойчивости МБТ по региону. Продолжительность лечения составила 84 суток.

Безопасность препарата тиозонид оценивали по частоте и степени выраженности случаев развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных (СНЯ), связанных, по мнению исследователей, с введением тиозонида, сгруппированных по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03: по числу случаев досрочного прекращения участия в иссле-

довании из-за развития НЯ и СНЯ; по изменению результатов жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела в положении сидя); по изменению лабораторных показателей (общего клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) и электрокардиографии.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета Statistica 6.0 for Windows. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали частоту в процентах. Проверку значимости различий качественных переменных осуществляли при помощи критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса для произвольных таблиц сопряженности. Различия признавали статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$ [9].

Результаты

Исследование II фазы показало хорошую переносимость и безопасность препарата тиозонид (табл. 1, 2). За время исследования было зарегистрировано 100 нежелательных явлений (НЯ). В группе пациентов, принимавших тиозонид в дозе 200 мг, из 25 нежелательных явлений 1 НЯ (4%) представляло собой желудочно-кишечные нарушения, 2 (8%) – инфекции и инвазии, 15 (60%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 2 (8%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 4 (16%) – нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез, 1 (4%) – нарушения со стороны сердца. У пациентов, принимавших тиозонид в дозе 400 мг, из 21 нежелательного явления 1 НЯ (4,76%) представляло собой желудочно-кишечные нарушения, 9 (42,86%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 2 (9,52%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 1 (4,76%) – нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, 3 (14,29%) – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 2 (9,52%) – нарушения со стороны сердца, 1 (4,76%) – нарушения со стороны сосудов, 1 (4,76%) – травмы, интоксикации и осложнения процедур и 1 (4,76%) – эндокринные нарушения. Пациенты, принимавшие тиозонид в дозе 600 мг, из 28 НЯ имели 5 НЯ (17,86%) в виде нарушений работы ЖКТ, 1 (3,57%) – инфекции и инвазии, 12 (42,86%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 1 (3,57%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 1 (3,57%) – нарушения со стороны иммунной системы, 1 (3,57%) – нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, 1 (3,57%) – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 1 (3,57%) – нарушения со стороны нервной системы, 2 (7,14%) – нарушения со стороны органа зрения, 2 (7,14%) – наруше-

Таблица 1. Число пациентов с НЯ (абс.), получавших тиозонид, в группах исследования

Table 1. Number of patients with AEs (abs.) receiving Thioisonide in study groups

НЯ	1 группа, 200 мг, n=40	2 группа, 400 мг, n=39	3 группа, 600 мг, n=40	4 группа, Плацебо, n=39	P _{гг}
	Число пациентов				
Удлинение QTC	3	1	1	1	0,57
Удлинение QT	0	0	0	2	0,10
Дыхательная недостаточность	1	0	0	0	0,40
Гипотензия	0	0	1	0	0,40
Желудочковые экстрасистолы единичные	0	0	1	0	0,40
Тахисистолия, синусовая тахисистолия	0	1	0	0	0,38
Аритмия	1	0	0	2	0,29
Одышка	0	0	0	1	0,40
Синусовая брадикардия	1	1	0	1	0,79
Синусовая тахикардия	1	1	0	0	0,57
Сердцебиение	0	0	1	0	0,40
Боль за грудиной около 1,5 минут	0	1	0	0	0,38
Спонтанный пневмоторакс	0	0	1	0	0,40
Кардиалгия	0	0	1	0	0,40
Тромбоз венозной дуги обеих кистей	0	0	0	1	0,38
Полипы носовых перегородок	0	0	0	1	0,38
Артралгия	0	0	1	0	0,40
Хр. лев. сальпингофорит	1	0	0	0	0,40
Нарушение менструального цикла	1	0	0	0	0,40
Эндоцервицит	1	0	0	0	0,40
Боли в суставах (коленные, голеностопные)	0	0	0	1	0,38
Аспирация инородного тела	1	0	0	0	0,40
Внутрибольничная пневмония	1	0	0	0	0,40
ОРЗ	1	0	0	0	0,40
Диарея	0		2	0	0,11
Тошнота, рвота	0	1	1	0	0,57
Аллергический дерматит	0	0	1	0	0,40
Болевой синдром в нижнем отделе живота	1	0	1	0	0,57
Горечь во рту	0	0	1	0	0,40
Пупочная грыжа	0	1	0	0	0,38
Зуд кожных покровов	0	1	0	0	0,38
Папулезная сыпь на спине	0	0	1	0	0,40
Инфицированная рана нижней трети правой голени	0	0	0	1	0,38
Периодические боли в плечевых суставах	0	1	0	0	0,38
Туберкулезный хориоретинит	0	0	1	0	0,40
Катаракта	0	0	1	0	0,40
Кровохарканье	0	2	0	0	0,10
ЭКГ. Ухудшение процесса реполяризации по переднебоковой стенке и в обл. верхушки сердца	0	1	0	0	0,38
Обморок	0	1	0	0	0,38
Диффузное нарушение процессов реполяризации	0	0	1	0	0,40
Гипотиреоз	0	1	0	0	0,38
Верхняя респираторная инфекция	0	0	0	2	0,10
Ломота в мышцах и суставах	0	1	0	0	0,38
Ощущение онемения стоп	0	0	1	0	0,40
Подъем температуры	0	0	0	1	0,38
Дисфункциональное маточное кровотечение	1	0	0	0	0,40
ИТОГО	15	15	18	12	

Примечание: n – количество пациентов в группе; НЯ – нежелательное явление; ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Note: n – number of patients in the group; AE – adverse event; ARD – acute respiratory disease.

Таблица 2. Частота отклонений лабораторных показателей от нормы, зарегистрированных как НЯ, не связанных с приемом тиозонида, в группах исследования

Table 2. Frequency of laboratory abnormalities reported as AEs not related to Thioisonide in study groups

НЯ	1 группа, 200 мг, n=40	2 группа, 400 мг, n=39	3 группа, 600 мг, n=40	4 группа, Плацебо, n=39	P _{χ²} *
	Число пациентов с НЯ (абс.)				
Повышение уровня КФК	1	1	2	1	0,90
Повышение креатинина	0	0	1	0	0,40
Лейкоцитоз	1	0	0	0	0,40
Эозинофилия	1	1	4	6	0,09
Тромбоцитоз	0	0	1	0	0,40
Моноцитоз	0	0	1	0	0,40
Повышение СОЭ	1	1	0	0	0,57
Гиперурикемия	2	1	1	1	0,90
Повышение уровня ЩФ	1	0	0	1	0,57
Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ	3	0	0	0	0,03
Итого	10	4	10	9	

*различия статистически значимы, критерий χ^2 с поправкой

*differences are statistically significant, χ^2 test with correction

ния со стороны сердца и 1 (3,57%) – нарушения со стороны сосудов.

В группе пациентов, принимавших плацебо на фоне стандартной терапии МЛУ-ТБ, из 26 нежелательных явлений 1 НЯ (3,85%) входило в группу «Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)», 3 (11,54%) представляли собой инфекции и инвазии, 13 (50%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 1 (3,85%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 1 (3,85%) – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 1 (3,85%) – нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, 2 (7,69%) – нарушения со стороны сердца, 1 (3,85%) – нарушения со стороны сосудов, 1 (3,85%) – общие нарушения и реакции в месте введения и 2 (7,69%) – травмы, интоксикации и осложнения процедур. Статистический анализ не выявил значимых различий в частоте регистрации НЯ в зависимости от дозировки принимаемого препарата, за исключением значимо более высокой доли пациентов в группе, принимавшей тиозонид в дозе 200 мг, с повышенным уровнем печеночных ферментов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что количество НЯ и их потенциальная связь с исследуемой терапией в группах, получавших исследуемый препарат, сопоставимы с таковыми в группе плацебо.

Обсуждение

Сложность лечения МЛУ, Пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ возникает за счет прямых и опосредованных фак-

торов. К первым относятся длительная продолжительность терапии (до 20-24 мес.), токсичность ПТП и широкий спектр нежелательных реакций при их применении [6], ко вторым – высокая стоимость курса терапии [13]. Лекарственно-устойчивый ТБ лечат с помощью перепрофилированных препаратов (включая моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и бета-лактамы) и новых лекарств (включая бедаквилин, претоманид и деламанид) [12]. Однако возбудитель туберкулеза способен вырабатывать устойчивость и к новым схемам терапии: уже описаны случаи клинической невосприимчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину [10]. В этой связи полученные нами данные о хорошей переносимости препарата тиозонид и наличии единичных НЯ, имеющих определенную связь с его приемом (повышение креатинфосфокиназы), позволяют предполагать, что данный препарат возможно дополнит режимы терапии лекарственно-устойчивого ТБ. Отсутствие статистически значимой разницы в частоте выявленных НЯ в группах пациентов, получавших тиозонид в различных дозировках, подтверждает широкий терапевтический диапазон препарата. Аналогичное наблюдение сделано при исследовании переносимости и безопасности тиозонида у здоровых добровольцев, где увеличение дозировки препарата не изменяло спектр и выраженность нежелательных реакций по сравнению с группой плацебо [5]. Вместе с тем, нами выявлено, что у пациентов, принимавших 600 мг тиозонида, чаще выявлялись НЯ по некоторым показателям (ЖКТ и наличие инфекций и инвазий) по сравнению с группами с меньшей дозировкой или плацебо. НЯ со стороны ЖКТ проявлялись горечью во рту, тошнотой, боля-

ми в животе, что может указывать на токсическое поражение печени, и при разработке протокола III фазы клинического исследования потребуются более глубокий, нежели базовый, анализ биохимических параметров гомеостаза.

Заключение

Исследование безопасности оригинального ПТП тиозонид у пациентов с МЛУ, Пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ

при многократном приеме в дозах 200 мг, 400 мг и 600 мг показало его хорошую переносимость, сопровождалось развитием единичных НЯ, среди которых не более 1% имели определенную связь с принимаемым препаратом. Полученные результаты исследования позволяют говорить о возможности дальнейшего изучения тиозонида в ходе III фазы клинического исследования в рамках разработки отечественного ПТП для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке АО «Фарм-Синтез».

Funding. The study was funded by АО Pharm-Sintez,

Конфликт интересов. М.С. Буренков и Е.И. Балакин являются сотрудниками АО «Фарм-Синтез». Однако при подготовке рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных. А.Ю. Савченко заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of Interest. M.S. Burenkov and E.I. Balakin are employees of АО Pharm-Sintez. However, when preparing the manuscript, the authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained and declare impartial assessment of the data obtained. A.Yu. Savchenko declares that there is no conflict of interest that requires disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Бун М.М., Гущин А.С., Замашиков С.И. Экспериментально-клиническая характеристика токсичности применяемых противотуберкулезных препаратов (обзор) // Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. – 2011. – № 3-2. – С. 133-139.
2. Бочарова И.В., Буренков М.С., Лепеха Л.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н., Демикова О.В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 46-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50>
3. Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., Тоичкина Т.В., Бурыхин В.С., Борисов С.Е., Филиппов А.В., Кузнецова Т.А., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Лехляйдер М.В., Пантелеев А.М., Тоинова С.В., Масленникова Т.И., Галахова Д.О., Популяшина Л.Н., Саенко Г.И., Анисимова Е.С., Свичарская А.К., Сосова Н.А., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 44-53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>
4. Савченко А.Ю., Буренков М.С., Байдин П.С., Раменская Г.В., Перова Н.В., Кукес В.Г. Противотуберкулезная активность на фоне лекарственной устойчивости возбудителя в эксперименте как основа перспективы использования препарата тиозонид // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 1. – С.125-132.
5. Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г., Буренков М.С., Шилов Б.В. Комплексная оценка безопасности нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов // Биомедицина. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 105-110. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-105-110>
6. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В., Буйнова Л.Н., Колоколова О.В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>
7. Щегерцов Д.Ю., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н., Земляная Н.А., Кабанец Н.Н., Аллилуев А.С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>

REFERENCES

1. Benemanskiy V.V., Yushkov G.G., Bun M.M., Guschin A.S., Zamaschikov S.I. The experimental and clinical characteristic of toxicity of applied anti-tuberculosis drugs (review). *Byulleten Vostochno-Sibirskogo NTS SO RAMN*, 2011, no. 3-2, pp. 133-139. (In Russ.)
2. 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50>
3. Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Toichkina T.V., Burykhin V.S., Borisov S.E., Filippov A.V., Kuznetsova T.A., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Lekhlyayder M.V., Panteleev A.M., Toinova S.V., Maslennikova T.I., Galakhova D.O., Populyashina L.N., Saenko G.I., Anisimova E.S., Svicharskaya A.K., Sosova N.A., Lovacheva O.V., Maryandyshv A.O., Samoylova A.G. Justification of chemotherapy duration in patients with multiple and pre-extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 12, pp. 44-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>
4. Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baydin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G. Anti-tuberculosis activity in the presence of drug resistance as a rationale for prospect use of Thiosonide. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, vol. 35, no. 1, pp. 125-132. (In Russ.)
5. Savchenko A.Yu., Ramenskaya G.V., Kukes V.G., Burenkov M.S., Shilov B.V. Comprehensive assessment of the safety of a new antituberculosis drug from the diarylquinolines group. *Journal Biomed*, 2021, vol. 17, no. 3, pp. 105-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-105-110>
6. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V., Buynova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>
7. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluyev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>

8. Conradie F, Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 893-902. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814>
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis, 2006.
10. Karmakar M., Rodrigues C.H.M., Holt K.E., Dunstan S.J., Denholm J., Ascher D.B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in AtpE // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0217169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217169>
11. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 380. – P. 1201-1213. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811867>
12. Peloquin C.A., Davies G.R. The treatment of tuberculosis // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 110, № 6. – P. 1455-1466. <https://doi.org/10.1002/cpt.2261>
13. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives // *Eur. Respir. Rev.* – 2019. – Vol. 28, № 152. – P. 190035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019>
14. Ramachandran G., Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications // *Drug Saf.* – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 253-269. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0267-y>
8. Conradie F, Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814>
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis, 2006.
10. Karmakar M., Rodrigues C.H.M., Holt K.E., Dunstan S.J., Denholm J., Ascher D.B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in AtpE. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 5, pp. e0217169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217169>
11. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, no. 380, pp. 1201-1213. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811867>
12. Peloquin C.A., Davies G.R. The treatment of tuberculosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 110, no. 6, pp. 1455-1466. <https://doi.org/10.1002/cpt.2261>
13. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.*, 2019, vol. 28, no. 152, pp. 190035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019>
14. Ramachandran G., Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf.*, 2015, vol. 38, no. 3, pp. 253-269. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0267-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России
143442, Россия, МО, Красногорский район,
п. Светлые горы, вл. 1
Тел.: +7 (495) 561-52-64*

Савченко Алла Юрьевна

*К. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакомоделирования
E-mail: alursav@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>*

АО «Фарм-Синтез»

111024, г. Москва, Кабельная 2-я ул., д. 2, стр. 46

Буренков Михаил Сергеевич

*К. б. н, менеджер по доклиническим исследованиям
E-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>*

Балакин Евгений Игоревич

*К. м. н., директор по разработке препаратов
E-mail: ebalakin@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Research Center for Biomedical Technologies
by the Federal Medical Biological Agency
1 Svetlye Gory Village, Krasnogorskiy District,
Moscow Region, Russia, 143442*

Alla Yu. Savchenko

*Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher
of Pharmacosimulation Laboratory
Email: alursav@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>*

AO Pharm-Sintez

2 Build. 46, 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024

Mikhail S. Burenkov

*Candidate of Biological Sciences, Manager on Pre-Clinical Studies
Email: mburenkov@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>*

Evgeniy I. Balakin

*Candidate of Medical Sciences, Director for Drug Development
Email: ebalakin@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>*

Поступила 19.01.2025

Submitted as of 19.01.2025