Оценка безопасности нового противотуберкулёзного препарата *in silico* и при участии здоровых добровольцев

Савченко А. Ю.², Раменская Г. В.¹, Кулес В. Г.³, Буренков М. С.⁴, Шилов Б. В.⁵

¹ – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

² – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Московская область, Россия

³ – Филиал «Клиническая фармакология» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

⁴ – АО «Фарм-Синтез», Москва, Россия

⁵ – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация. Актуальность. В связи с ростом числа случаев туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) актуален поиск новых противотуберкулёзных препаратов (ПТП). Одно из главных направлений разработки ПТП – это оценка его влияния на организм человека вне аспекта терапевтического эффекта. Цель. Оценка возможной токсичности тиозонида, нового отечественного ПТП, сочетающая последовательное изучение этой стороны применения препарата при помощи биоинформатического подхода и анализ результатов клинического исследования безопасности. Методы. Биоинформатическая оценка проводилась при помощи веб-сервисов и моделей, позволяющих предсказать токсичность тиозонида. Оценка безопасности в отношении здоровых добровольцев производилась в рамках клинического исследования по протоколу: «Открытое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата тиозонид, капсулы 100 мг при однократном приёме возрастающих доз различными группами здоровых добровольцев» (2013, Разрешение № 187 на проведение клинического исследования от 22 марта 2013 года, выданное Министерством здравоохранения Российской Федерации). Результаты. Были выделены потенциальные нежелательные мишени, величина предсказанного значения активности в отношении которых больше 7. Полученные результаты говорят о вероятности влияния тиозонида на эти белковые мишени и, возможно, способности последнего вызывать побочные эффекты, сопряжённые с изменением активности этих молекул. Не прогнозируется цитотоксического и канцерогенного эффекта тиозонида. В ходе клинического исследования препарат тиозонид показал хорошую переносимость и безопасность, поскольку выявленные нежелательные явления не показали определённой или достоверной связи с исследуемым препаратом. Разрешение всех нежелательных явлений было полным, а эскалация дозы не повлияла на количество, степень тяжести НЯ и связь с исследуемым препаратом. Заключение. Анализ безопасности тиозонида продемонстрировал его хорошую переносимость как в ходе оценки методами *in silico*, так и в исследовании с участием здоровых добровольцев.

Ключевые слова: туберкулёз; МЛУ-ТБ; тиозонид; безопасность

Для цитирования:

Савченко А. Ю., Раменская Г. В., Кулес В. Г., Буренков М. С., Шилов Б. В. Оценка безопасности нового противотуберкулёзного препарата *in silico* и при участии здоровых добровольцев. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):42-47. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-42-47>

Поступила: 09 ноября 2021 г. Принята: 15 ноября 2021 г. Опубликовано: 30 ноября 2021 г.

Safety assessment of a new anti-tuberculosis drug *in silico* and with the participation of healthy volunteers

Savchenko AY², Ramenskaya GV¹, Kules VG³, Burenkov MS⁴, Shilov BV⁵

¹ – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

² – Federal State Budgetary Institution Scientific center of biomedical technologies of Federal Medical and Biological Agency, Moscow region, Russia

³ – Branch «Clinical Pharmacology» Federal State Budgetary Institution Scientific center of biomedical technologies of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ – «Pharm-Sintez» JSC, Moscow, Russia

⁵ – Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

Abstract. Relevance. In connection with the increase in the number of cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), the search for new anti-tuberculosis drugs (ATD) is necessary. The assessment of its effect on the human body outside the aspect of the therapeutic effect is one of the main directions in the development of anti-TB drugs. Aim. Evaluation of the possible toxicity of thiozonide, a new domestic anti-TB drug, combining a consistent study of this side of the drug using a bioinformatics approach and an analysis of the results of a clinical safety study. Methods. The bioinformatic assessment was carried out using web services and models to predict the toxicity of thiozonide. The safety assessment in relation to healthy volunteers was carried out as part of a clinical study according to the protocol: «An open-label study of the pharmacokinetics, safety and tolerability of the drug thiozonide, capsule 100 mg with a single dose of increasing doses by various groups of healthy volunteers.» (2013, Permit No. 187

to conduct a clinical trial dated March 22, 2013, issued by the Ministry of Health of the Russian Federation). *Results.* Potential unwanted targets were identified, the predicted activity value for which was greater than 7. The results obtained indicate the likelihood of the effect of thioisonide on these protein targets and, possibly, the ability of the latter to cause side effects associated with changes in the activity of these molecules. The cytotoxic and carcinogenic effect of thioisonide is not predicted. During a clinical study, the drug thioisonide showed good tolerance and safety, since the identified adverse events did not show a definite or reliable relationship with the study drug. The resolution of all adverse events was complete, and dose escalation did not affect the number, severity of AEs and association with the study drug. *Conclusion.* The safety analysis of thioisonide demonstrated its good tolerability both during *in silico* assessment and in a study with the participation of healthy volunteers.

Keywords: tuberculosis; MDR-TB; thioisonide; drug safety

For citations:

Savchenko AYU, Ramenskaya GV, Kukes VG, Burenkov MS, Shilov BV. Safety assessment of a new anti-tuberculosis drug *in silico* and with the participation of healthy volunteers. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):42-47. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-42-47>.

Received: November 01, 2021. **Accepted:** November 15, 2021. **Published:** November 30, 2021

Введение / Introduction

Туберкулёз (ТБ) представляет собой огромное социально-экономическое бремя и остаётся в десятке основных причин смерти во всем мире, несмотря на огромные усилия учреждений здравоохранения и исследователей. Основное беспокойство в связи с относительно более медленными темпами обуздания туберкулёза вызывает появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя [1]. Одной из тенденций борьбы с МЛУ является перепрофилирование и возрождение уже известных лекарств наряду с разработкой новых ПТП [2]. В России в последнее десятилетие зарегистрированы два зарубежных препарата: бедаквилин и деламанид, а также один отечественный — перхлорон [3–5]. Значимой представляется новая отечественная разработка — препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид, 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 (порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, нерастворим в воде, нерастворим в изотоническом растворе, 1 г/л растворим в метаноле, 10 г/л — в хлороформе (раствор облучают на ультразвуковой бане в течение 10 минут) [6].

Одно из основополагающих направлений разработки ПТП — это оценка его влияния на организм человека вне аспекта терапевтического эффекта. Целью настоящего исследования явилась оценка возможной токсичности тиозонида, сочетающая последовательное изучение при помощи биоинформатического подхода и анализ результатов клинического исследования безопасности нового препарата.

Материалы и методы / Materials and methods

Биоинформатическая оценка безопасности / Bioinformatic safety assessment. Предсказание острой токсичности у крыс проводилось с использованием веб-сервиса «ACUTE RAT TOXICITY PREDICTION»

[<http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>]. В веб-сервисе предсказание значений LD₅₀ для крыс при использовании четырёх различных методов введения препарата (*per os*, внутривенно, внутривенно и подкожно) проводилось с применением QSAR моделей, построенных с использованием программы GUSAR [7]. Обучающие выборки включали информацию о приблизительно 10000 химических структурах и соответствующие данные об острой токсичности в экспериментах на крысах. Результаты о моделировании подкожного введения препарата оказались вне домена применимости модели, и поэтому они не вошли в итоговую оценку. Модели QSAR для набора из 32 моделей величин (IC₅₀, Ki, Kact) описывали взаимодействие четырёх тысяч химических соединений с 18 нежелательными белками-мишенями (13 рецепторов, 2 фермента и 3 переносчика) [8]. Сервис «CLC-Pred: in silico prediction of cytotoxicity for tumor and non-tumor cell lines» [<http://way2drug.com/Cell-line/index.php>], предназначенный для предсказания острой цитотоксичности, является результатом обработки экспериментальных данных на обучающей выборке из 59 882 структур соединений, который отражает современные знания о цитотоксических веществах в отношении 943 раковых и нераковых линий клеток человека. Этим сервисом воспользовались для оценки возможной цитотоксичности тиозонида [9, 10].

Оценка безопасности в отношении человека / Human safety assessment. Проведена оценка безопасности в отношении человека в рамках исследования по протоколу: «Открытое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата тиозонид, капсулы 100 мг при однократном приёме возрастающих доз различными группами здоровых добровольцев» (2013/2013, Разрешение № 187 на проведение клинического исследования от 22 марта 2013 года, выданное Министерством здравоохранения Российской Федерации). В исследовании приняли участие 40 добровольцев мужского пола. Диагноз и основные критерии включения: Вифицированный диагноз «Здоров». Основные критерии включения:

– Письменно оформленное Информированное согласие на участие в исследовании.

– Пол — мужской.

– Возраст — 18–45 лет включительно.

– Масса тела — от 60 до 100 кг включительно, ИМТ — от 18 до 32 кг/м².

– Отрицательный результат обследования на серологические маркеры ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, сифилиса.

– Верифицированный диагноз «здоров»: отсутствие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, ЦНС (предварительно проведенные стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний).

– Согласие на использование адекватных методов барьерной контрацепции добровольцем в период исследования и в течение 3 месяцев после него.

– Пациенты были подразделены на 4 группы, в зависимости от дозировки однократного приёма препарата тиозонид (25, 100, 400 и 600 мг). Исследование лекарственного препарата для каждого добровольца состояло из периода скрининга, госпитализации и периода «наблюдения» на протяжении 28 дней с момента приёма препарата. Состояние оценивалось врачом по основным жизненно-важным показателям, а также по динамике изменений состава периферической крови, биохимических показателей крови и мочи, электрокардиограммы, гемодинамических показателей (САД, ДАД, ЧСС) и температуры тела.

Оценка безопасности и переносимости производилась по следующим критериям.

1. Наличие/отсутствие дозолимитирующей токсичности.

2. Частота и степень выраженности случаев развития НЯ и СНЯ в группах наблюдения с последовательной эскалацией дозы, связанных, по мнению исследователей, с введением исследуемого препарата.

3. Количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ.

4. Оценка изменений данных клинических показателей и лабораторных обследований.

Полученные данные подвергались статистической обработке согласно задаче исследования. В биоинформатической части использовались возможности соответствующих инструментов сервисов; при доклинической и клинической оценке безопасности — при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows с использованием критерия хи-квадрат. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали достоверными [11].

Результаты / Results

В табл. 1 представлены результаты прогноза препарата тиозонид с указанием дозы вещества, прогнозирующей гибель 50 % крыс в эксперименте. В таблице

Таблица 1

Результаты предсказания дозы препарата тиозонид, приводящей к гибели 50 % (LD₅₀) крыс в эксперименте

Table 1

Results of prediction of the dose of the thiosonide preparation leading to the death of 50 % (LD₅₀) of rats in the experiment

Показатели токсичности	Метод введения препарата		
	Внутрибрюшинно	Внутривенно	Подкожно
LD ₅₀ (мг/кг)	456,700	43,290	485,600
Класс токсичности	Class 4	Class 4	Class 4

также представлен класс токсичности препарата для различных методов. Во всех случаях предсказана низкая токсичность (Class 4) по классификации токсичности химических соединений проекта OECD [<http://www.oecd.org/chemicalsafety/>].

Предсказание нежелательных мишеней препарата тиозонид, связанных с побочными эффектами, также проводилось с использованием веб сервиса на основе программы GUSAR [<http://www.way2drug.com/gusar/antitargets.html>]. Количественное значение предсказанной активности представлено в табл. 2.

Нужно отметить выделенные потенциальные нежелательные мишени, величина предсказанного значения которых больше 7 (в табл. 2 выделено жирным курсивом). Наблюдаемая картина может свидетельствовать в пользу высокой вероятности влияния тиозонида на эти белковые мишени и, возможно, способности последнего вызывать побочные эффекты, сопряженные с изменением активности этих молекул.

Сервис «CLC-Pred: in silico prediction of cytotoxicity for tumor and non-tumor cell lines» [<http://way2drug.com/Cell-line/index.php>] не смог отнести тиозонид с достаточной надёжностью ни к одной из групп, вызывающих цитотоксический эффект. Следовательно, по данным этого способа оценки, вероятность цитотоксического действия изучаемой молекулы является незначительной. Аналогично сервис “ROSC-Pred: web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction” [<http://www.way2drug.com/ROSC/>], предназначенный для предсказания канцерогенности веществ, не дал значимых результатов, показав низкие значения вероятности отнесения молекулы тиозонида к группе канцерогенных соединений, протестированных на грызунах.

Клиническая оценка безопасности / Clinical safety assessment. В ходе клинического исследования безопасности у пациентов, принимавших препарат не было отмечено клинически значимых колебаний в состоянии кожных покровов, функционировании основных систем органов и показателей периферической крови, биохимических характеристик крови и мочи, а также основных жизненно важных параметров, таких как гемодинамические показатели,

Таблица 2
Значение предсказанной активности для препарата тиозонид в отношении нежелательных мишеней, связанных с возможными побочными эффектами

The value of the predicted activity for the drug thiozonide against to targets associated with possible side effects

Активность	Предсказанное значение, $-\log_{10}$ (значение), моль
5-hydroxytryptamine 1B receptor antagonist IC_{50}	5,217
5-hydroxytryptamine 1B receptor antagonist K_i	6,722
5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist IC_{50}	6,944
5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist K_i	7,081
5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist IC_{50}	6,424
5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist K_i	7,074
Alpha1a adrenergic receptor antagonist IC_{50}	6,203
Alpha1a adrenergic receptor antagonist K_i	7,841
Alpha1b adrenergic receptor antagonist K_i	6,562
Alpha-2A adrenergic receptor antagonist IC_{50}	5,505
Alpha-2A adrenergic receptor antagonist K_i	6,646
Amine oxidase [flavin-containing] A inhibitor IC_{50}	6,045
Amine oxidase [flavin-containing] A inhibitor K_i	5,831
Androgen receptor antagonist IC_{50}	6,168
Carbonic anhydrase I activator K_{act}	8,872
Carbonic anhydrase I inhibitor K_i	7,481
Carbonic anhydrase 2 activator K_{act}	6,389
D(1A) dopamine receptor antagonist IC_{50}	7,074
D(1A) dopamine receptor antagonist K_i	5,967
D3 dopamine receptor antagonist K_i	6,486
Delta-type opioid receptor antagonist K_i	7,622
Estrogen receptor antagonist IC_{50}	6,651
Estrogen receptor antagonist K_i	5,917
Kappa-type opioid receptor antagonist K_i	6,738
Mu-type opioid receptor antagonist IC_{50}	6,940
Sodium-dependent dopamine transporter antagonist IC_{50}	5,983
Sodium-dependent dopamine transporter antagonist K_i	5,494
Sodium-dependent serotonin transporter antagonist IC_{50}	5,856
Sodium-dependent serotonin transporter antagonist K_i	6,873

данные электрокардиографического обследования и температура тела. Кумулированный список всех нежелательных явлений (НЯ) со стороны различных систем представлен в табл. 3.

В ходе проведенного клинического исследования препарат тиозонид показал хорошую переносимость и безопасность, поскольку выявленные нежелательные явления не показали определенной или достоверной связи с исследуемым препаратом. Разрешение всех зарегистрированных нежелательных явлений было полным, а эскалация дозы не повлияла на количество, степень тяжести НЯ и связь с исследуемым препара-

том. По результатам врачебных осмотров, проведенных в ходе исследования, а также сравнительного анализа обобщенных данных врачебного осмотра до (скрининг) и по окончании исследования не было выявлено каких-либо отклонений в состоянии здоровья добровольцев, принимавших участие в исследовании. Мониторинг жизненно-важных показателей, проведенных в процессе исследования, а также сравнительного анализа обобщенных результатов этих показателей до (скрининг) и по окончании исследования показал, что достоверных изменений у добровольцев по жизненно-важным показателям не было. Результаты мониторинга ЭКГ в ходе исследования, а также сравнительного анализа обобщенных результатов ЭКГ до (скрининг) и по окончании исследования не выявили клинически значимых изменений, угрожающих жизни и здоровью добровольцев.

Обсуждение результатов / Discussion of the results

В период с 2014 года до 2016 года на 52,3 % в нашей стране увеличилось число пациентов с туберкулёзом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ). Он характеризуется высокой летальностью (от 28 до 43 %), более высокой стоимостью и длительностью лечения не только по сравнению с терапией лекарственно-чувствительного ТБ, но и МЛУ-ТБ, а также дополнительной устойчивостью к препаратам второго ряда — некоторым фторхинолонам [12, 13]. Длительность терапии — один из факторов, которые лежат в основе возникновения устойчивости возбудителя. Помимо этого, происходит кумуляция побочных эффектов лекарственного вещества, формируются нежелательные побочные реакции со стороны важнейших систем жизнеобеспечения, часто лимитируя лечение заболевания [14, 15]. Подчас возбудитель способен вырабатывать устойчивость в короткие сроки: уже сейчас в Азиатско-Тихоокеанском регионе описаны случаи клинической устойчивости возбудителя к бедаквилину, который считается одним из новейших ПТП. На основе данных биоинформатики создана модель прогнозирования устойчивости к этому препарату, которая бесплатно доступна через удобный веб-интерфейс под названием SUSPECT-BDQ, «Предписание структурной восприимчивости бедаквилина» (http://biosig.unimelb.edu.au/suspect_bdq/). Авторы полагают, что этот сервис поможет эффективно использовать бедаквилин и минимизировать распространение клинической резистентности к этому ПТП. [16]. Таким образом, по-прежнему одно из ключевых мест в разработке противотуберкулёзного препарата занимает оценка его безопасности. Неблагоприятные воздействия препаратов этой группы могут обладать жизнеугрожающим действием, каковым является нефротоксичность аминогликозидов, кардиотоксичность фторхинолонов, желудочно-кишечная токсичность этионамида или пара-аминосалициловой кислоты,

Таблица 3

Общее количество всех нежелательных явлений, не связанных с приёмом препарата тиозонид, выявленных в ходе клинической оценки его безопасности и переносимости

Table 3

Total number of all adverse events not associated with taking the drug thiozonide identified during of its safety and tolerability clinical assessment

Тип нежелательного явления	1-я группа, 25 мг, n = 10	2-я группа, 100 мг, n = 10	3-я группа, 400 мг, n = 10	4-я группа, 600 мг, n = 10
Повышение уровня КФК	5	2	3	1
Повышение уровня мочевины	3	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Лейкоцитоз	Не выявлено	1	Не выявлено	Не выявлено
Лейкоцитурия	Не выявлено	1	Не выявлено	Не выявлено
Нейтропения	1	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Ретикулоцитоз	3	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Эозинофилия	1	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево	Не выявлено	2	Не выявлено	Не выявлено
Гипергликемия	Не выявлено	3	Не выявлено	Не выявлено
Протеинурия	Не выявлено	Не выявлено	2	Не выявлено
ОРВИ	Не выявлено	1	Не выявлено	Не выявлено
Микрогематурия	Не выявлено	1	Не выявлено	Не выявлено
Гипербилирубинемия	Не выявлено	1	Не выявлено	2

токсичность циклосерина в отношении центральной нервной системы [17, 18]. В этой связи полученный профиль безопасности тиозонида позволяет рассчитывать на его хорошую переносимость и пригодность к использованию для терапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

вал его хорошую переносимость как в ходе оценки методами *in silico*, так и в исследовании с участием здоровых добровольцев.

Заключение / Conclusion

Проведённый комплексный анализ безопасности нового ПТП из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид убедительно продемонстриро-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савченко Алла Юрьевна

e-mail: alursav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>

SPIN-код: 8181-4165

в. н. с. лаборатории фармакомоделирования ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область, Россия

Savchenko Alla Yu.

e-mail: alursav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>

SPIN code: 8181-4165

Leading researcher of the laboratories of pharmacomodeling FSBI SCBT FMBA of Russia, Moscow region, Russia

Раменская Галина Владиславовна

e-mail: ramenskaia@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

SPIN-код: 3948-5067

д. фарм. н., профессор, директор Института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ramenskaya Galina V.

e-mail: ramenskaia@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

SPIN code: 3948-5067

Dr. Sci. (Pharm.), professor, director of the Institute of Pharmacy FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Кукес Владимир Григорьевич**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: Elmed@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

SPIN-код: 8498-3521

д. м. н., профессор, академик РАН, Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Москва, Россия

Буренков Михаил Сергеевич

e-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>

к. б. н., менеджер по доклиническим исследованиям АО «Фарм-Синтез», Москва, Россия

Шилов Борис Владимирович

e-mail: borisshilov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7892-835X>

SPIN-код: 7355-5191

к. м. н., доцент кафедры биоинформатики МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Kukes Vladimir G.**Corresponding author**

e-mail: Elmed@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

SPIN code: 8498-3521

Dr. Sci. (Med.), professor, academician of RAS Branch «Clinical Pharmacology» FSBI SCBT FMBA of Russia, Moscow, Russia

Burenkov Mikhail S.

e-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>

Cand. Sci. (Biol.), manager of preclinical research «Pharm-Sintez» JSC, Moscow, Russia

Shilov Boris V.

e-mail: borisshilov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7892-835X>

SPIN code: 7355-5191

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Bioinformatics MBF Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

Литература / References

1. Arya A, Singh S, Dwivedi VD, Shakila H. Integration of biometric ID for the effective collection and epidemiological evaluation of antibiotic prescription in tuberculosis and other diseases: A medical hypothesis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:439–444. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.12.003.
2. Sharma D, Dhuriya YK, Deo N, Bisht D. Repurposing and Revival of the Drugs: A New Approach to Combat the Drug Resistant Tuberculosis. *Front Microbiol.* 2017;8:2452. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02452.
3. 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):98–105. DOI: 10.1002/ddr.21498.
4. Keam SJ. Pretomanid: first approval. *Drugs.* 2019;79(16):1797–1803. DOI: 10.1007/s40265-019-01207-9.
5. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлорон®». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(1):42–48. [Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YuN et al. Nonclinical and Clinical Studies of the New Anti-Tuberculosis Drug «Perchloron®». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;18(1):42–48. (In Russ).].
6. Меньшикова Л.А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида: Дис. ... канд. фармацевт. наук. — Москва; 2016. [Men'shikova LA. Pharmacokinetic study of the original drug thioisonide. Moscow; 2016. (In Russ).].
7. Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, Poroikov V. QSAR modelling of rat cute toxicity on the basis of PASS prediction. *Mol Inform.* 2011;30(2-3): 241–250. DOI: 10.1002/minf.201000151.
8. Zakharov AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chem Res Toxicol.* 2012;25(11):2378–2385. DOI: 10.1021/tx300247r.
9. Lagunin AA, Dubovskaja VI, Rudik AV et al. CLC-Pred: a freely available web-service for in silico prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds. *PLOS One.* 2018;13(1):e0191838. DOI: 10.1371/journal.pone.0191838.
10. Lagunin AA, Rudik A, Filimonov D et al. ROSC-Pred: web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction. *Bioinformatics.* 2018;34(4):710–712. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx678.
11. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. — М.: Филинъ; 1997. [Borovikov VP, Borovikov IP. Statistical analysis and data processing in Windows. Moscow: Filin; 1997. (In Russ).].

12. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2018;96(8):15–24. [Nechaeva OB. TB Situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(8):15–24. (In Russ).] DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.

13. Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М. Исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью: результаты трёхлетнего наблюдения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2018;(2):14–26. [Sterlikov SA, Rusakova LI, Son IM. Extensively drug-resistance tuberculosis treatment outcomes: results of the three-year observation. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki.* 2018;(2):14–26. (In Russ).]

14. Филинук 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 лёгких.* 2014;(1):20–26. [Filinyuk OV, Felker IG, Yanova GV, Buynova LN, Kolokolova OV. Risk factors for ineffective chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;(1):20–26. (In Russ).] DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26.

15. Щегерцов Д.Ю., Филинук 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 лёгких.* 2018;96(3):35–43. [Schegertsov DYU, Filinyuk OV, Buynova LN, Zemlyanaya NA, Kabanets NN, Alliluev AS. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(3):35–43. (In Russ).] DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.

16. Karmakar M, Rodrigues CHM, Holt KE et al. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in AtpE. *PLOS One.* 2019;14(5):e0217169. DOI: 10.1371/journal.pone.0217169.

17. Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Бун М.М. и др. Экспериментально-клиническая характеристика токсичности применяемых противотуберкулезных препаратов (обзор). *Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН.* 2011;79(3):133–139. [Benemanskiy VV, Yushkov GG, Bun MM et al. The experimental and clinical characteristic of toxicity of applied antitubercular drugs (review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo NTs SO RAMN.* 2011;79(3):133–139. (In Russ).].

18. Ramachandran G, Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf.* 2015;38(3):253–269. DOI: 10.1007/s40264-015-0267-y.