

## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.015:615.28

DOI: 10.36946/0869-7922-2021-1-47-51.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ 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>1</sup>, В.Г. Кукес<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», 143442, Московская область, п. Светлые горы, Российская Федерация

<sup>3</sup>АО «Фарм-Синтез», 111024, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», 109240, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования состояла в оценке субхронической и хронической токсичности субстанции препарата тиозонид в экспериментах на кроликах и крысах. Животные получали дозы, от эквивалента терапевтической до до превышающей ее в 75 раз. Препарат в изученных дозах не вызывал достоверных изменений в приросте массы тела животных, поведенческих реакциях, потреблении пищи и воды. Не было отмечено изменений в биохимическом и клеточном составе периферической крови, белоксинтезирующей функции печени, углеводном обмене, функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы. В работе центральной нервной системы отмечено некоторое снижение двигательной активности у крыс-самцов, длительно получавших лекарственную субстанцию в дозе 100 мг/кг (более, чем в 10 раз, превышающей терапевтическую дозу). Отмечено местное раздражающее действие в ЖКТ подопытных крыс по результатам гистологических исследований, наиболее выраженное под воздействием препарата в дозе 100 мг/кг. По результатам гистологических исследований обнаружены незначительные дистрофические изменения в печени, почках и миокарде у части животных под влиянием лекарственной субстанции в дозе 100 мг/кг. Таким образом, действующее вещество противотуберкулезного препарата не обладает токсическими свойствами, лимитирующими его длительный прием, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного средства для включения в базовые длительные курсы лечения заболевания.

**Ключевые слова:** тиозонид, субхроническая и хроническая токсичность, кролики, крысы.

Цит: А.Ю. Савченко, М.С. Буренков, П.С. Байдин, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес. Исследование общетоксических свойств субстанции противотуберкулезного препарата тиозонид. Токсикологический вестник. 2021; 1:47-51.

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила цель до 2030 года остановить эпидемию туберкулеза [1]. Несмотря на явные позитивные сдвиги в борьбе с этим заболеванием, осложняющим фактором можно

считать рост количества случаев туберкулеза с множественной, широкой и полной лекарственной устойчивостью возбудителя к известным противотуберкулезным препаратам (ПТП) [2, 3]. В Китае, Индии и ряде стран Восточной Ев-

**Савченко Алла Юрьевна (Savchenko Alla Yuryevna)**, ведущий научный сотрудник лаборатории фармако моделирования ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, alursav@mail.ru;

**Буренков Михаил Сергеевич (Burenkov Mikhail Sergeevich)**, кандидат биологических наук, менеджер по доклиническим исследованиям АО «Фарм-Синтез», mburenkov@pharm-sintez.ru;

**Байдин Петр Сергеевич (Baidin Petr Sergeevich)**, кандидат медицинских наук, руководитель медицинского отдела АО «Фарм-Синтез», pbaidin@pharm-sintez.ru;

**Раменская Галина Владиславовна (Ramenskaya Galina Vladislavovna)**, доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ramenskaia@mail.ru;

**Кукес Владимир Григорьевич (Kukes Vladimir Grigorievich)**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Elmed@yandex.ru

ропы доля туберкулеза с полной лекарственной устойчивостью достигает 47% [4, 5]. Биологически обоснованной является роль нежелательных побочных реакций, развивающихся на фоне приема ПТП в формировании полирезистентности возбудителя к терапии. Показано, что в 21 % эти реакции служат основанием для отмены ПТП, что чревато риском роста устойчивости возбудителя [6, 7].

Разработка новых лекарственных средств, проявляющих специфическую противотуберкулезную активность, является насущной задачей фармакологии. Тиозонид – инновационное противотуберкулезное лекарственное средство из группы диарилхинолинов [8]. Было показано, что противотуберкулезная активность тиозонида в монотерапии на модели генерализованного туберкулеза у мышей сравнима с таковой препарата 2-го ряда рифампицином, отмечен ярко выраженный синергизм при совместном действии с изониазидом и рифампицином. Сочетание этих факторов приводило к практически полному излечению животных в течение двухмесячного курса терапии [9]. В этой связи *актуальным являлось исследование общетоксических свойств субстанции тиозонида в субхроническом и хроническом экспериментах.*

**Материалы и методы исследования.** По химической структуре изучаемая субстанция представляет собой {1R,2S+1S,2R}-1-(6-Бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол. За молекулой закреплено рабочее название тиозонид. Рекомендуемая терапевтическая доза для человека (ТДЧ) – 100 мг. Межвидовой расчёт доз для подопытных животных проводили по Freireich E.J. [10]. Исследуемое вещество вводили внутрижелудочно ежедневно в виде 1% водного раствора, контрольные животные получали воду.

Субхроническую токсичность субстанции тиозонида изучали в течение 30 дней в экспериментах на кроликах обоего пола породы Шиншилла весом 2500 г. В опыте 18 животных (9 самок и 9 самцов) поровну распределили в 3 группы по 3 самки и 3 самца в каждой. Животным первой группы тиозонид вводили в дозе 28,5 мг/кг (в 7,5 раз превышает эквивалент ТДЧ при пересчете с учетом межвидовых различий по Freireich E.J.), второй – в дозе 285 мг/кг (в 75 превышает эквивалент ТДЧ), третью группу составили контрольные животные. Токсичность вещества оценивали по выживаемости, общему виду, состоянию и поведению животных, динамике массы тела. О местном раздражающем действии в ходе эксперимента судили по изменениям структуры тканей отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудка и кишечника. До начала и в конце эксперимента исследовали морфологический состав

периферической крови, уровень гемоглобина, биохимические показатели сыворотки крови: уровень общего белка, глюкозы, активность ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). После окончания эксперимента кроликов умерщвляли с помощью передозировки наркоза. Вскрытие животных производили сразу после их гибели по полной патологоанатомической схеме.

Хроническая токсичность изучена в течение 6 месяцев на нелинейных белых крысах-самцах со средней массой 283±5 г и крысах-самках массой 227±4 г. В ходе исследования подопытные животные получали дозы изучаемой субстанции в эквиваленте ТДЧ при пересчете с учетом межвидовых различий по Freireich E.J., а также в 6 и 12 раз превышающие таковую. Животные были распределены на 7 групп по 15 голов в каждой в соответствии с назначением: самцы – в группы, получавшие 10, 50, 100 мг/кг тиозонида и контроль (группы 1-4 соответственно); самки – в группы, получавшие 10 и 100 мг/кг тиозонида и контроль (группы 5-7 соответственно).

В начале исследования, через 1, 3 и 6 месяцев регистрировали показатели состояния животных. Общее состояние подопытных животных оценивали по внешнему виду, поведенческим реакциям и интегральным показателям (потребление корма и воды, динамика массы тела). Состояние сердечно-сосудистой системы изучали с помощью электрокардиографии (ЭКГ) во втором стандартном отведении без наркоза. Изучали действие субстанции тиозонида на состав периферической крови, функции печени, мочевыделительной систем согласно общепринятым методикам. Функцию нервной системы оценивали методом спонтанной двигательной активности, которая регистрировалась с помощью актометра фирмы «Ugo Basile», и по суммационно-пороговому показателю. По завершению эксперимента подопытных животных умерщвляли, вскрывали, определяли относительную массу органов, проводили патоморфологические исследования [11].

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. Для проверки достоверности различий качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ . Для проверки различий количественных показателей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (попарные сравнения несвязанных совокупностей данных), Вилкоксона (попарные сравнения несвязанных совокупностей данных). Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали достоверными [12, 13].

**Результаты и обсуждение.** *Субхроническая токсичность.* Согласно полученным результа-

там, все подопытные животные хорошо перенесли введение тиозонида в исследуемых дозах, гибели не наблюдалось. Повышенной или пониженной двигательной активности у подопытных животных сравнительно с контрольными группами у самцов и самок не отмечено. Мышечный тонус у подопытных животных и контрольных не отличался повышенной возбудимостью. Показатели веса, состояния шерстного покрова, вид глаз и ушей животных были в пределах нормы. Динамика массы тела во всех подопытных группах была положительная, и достоверно не отличалась от контроля. При анализе крови отмечено, что содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов во всех группах в пределах физиологической нормы.

Тиозонид в исследуемых дозах не влиял на уровень содержания общего белка и активность ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ сыворотки крови подопытных животных, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия изучаемого препарата на функцию печени.

При патоморфологическом исследовании были получены данные, показавшие эквивалентность состояния внутренних органов контрольных кроликов и животных, получавших тиозонид, за исключением следующих показателей. В гистологической картине печени на фоне длительного приема препарата в терапевтической дозе 28,5 мг/кг наблюдалось полнокровие и мелкокапельные жировые отложения в гепатоцитах. Желудок в этой группе животных характеризовался утолщением слизистой оболочки. В группе кроликов, получавших препарат в дозе 285 мг/кг, в картине печени отмечалось выраженное полнокровие и незначительные дистрофические изменения клеток. Слизистая желудка была утолщена, отмечалась гиперсекреция слизи.

*Хроническая токсичность.* По результатам исследования хронической токсичности изучаемой субстанции на крысах, такие интегральные показатели как прирост массы тела, суточное потребление сухого, влажного корма и воды не имели статистически значимых различий с контролем. Поведенческие реакции подопытных животных не отличались существенно от контрольных, за исключением группы крыс-самцов, получавших исследуемое вещество в дозе 100 мг/кг, превышающей ТДЧ в 10 раз (группа 3). Отмечено, что в этой группе изучаемое вещество достоверно влияло на двигательную активность крыс-самцов в течение всего эксперимента. Количество локомоций снизилось от  $180,6 \pm 22,7$  движений (фоновый показатель) до  $49,2 \pm 9,9$  через 3 месяца ( $p < 0,01$ ) и до  $36,0 \pm 4,3$  через 6 месяцев ( $p < 0,01$  в обоих случаях по сравнению с фоновым значением). Усиление эмоционального состояния у крыс-самцов было кратковременным, судя по

снижению числа актов дефекации у них с  $2,1 \pm 0,6$  до  $1,4 \pm 0,5$  и с  $1,8 \pm 0,7$  через 1 месяц введения субстанции в дозе 50 и 100 мг/кг соответственно (2 и 3 группы). Изменение суммационно-порогового показателя у подопытных крыс не выходило за пределы сезонной нормы.

При воздействии тиозонида в течение 6 месяцев в периферической крови крыс всех подопытных групп не было существенных отличий от контроля (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, ретикулоциты, лейкоцитарная формула). Тиозонид течение эксперимента не влиял на состояние свёртывания крови подопытных животных всех групп, судя по параметрам коагулограммы.

Введение тиозонида в течение 6 месяцев не оказывало влияния на функцию печени у всех подопытных животных. Содержание глюкозы, концентрация общих липидов, общего холестерина, белка и активность ферментов в сыворотке крови у крыс во всех подопытных группах не отличались от контроля.

Изученные показатели функционального состояния почек (спонтанный диурез за 18 часов, уровень мочевины в сыворотке крови и моче, содержание креатинина в сыворотке крови и моче, нагрузка феноловым красным как показатель секреторной функции почек) не претерпевали существенных изменений под воздействием тиозонида на протяжении всего эксперимента.

После 6 месяцев воздействия исследуемой субстанции не отмечено значимых изменений ЭКГ, однако была выявлена тенденция к увеличению интервала QT у крыс самок в 5 и 6 группе (дозы 10 мг/кг и 100 мг/кг соответственно). Установленные изменения в электрокардиограмме не были дозозависимыми и не выходили за пределы сезонной нормы.

После 6 месяцев внутрижелудочного введения крысам субстанции тиозонида макроскопически не обнаружено местное раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт. Однако по результатам гистологических исследований установлено дозозависимое местное раздражающее действие вещества у самцов и самок, наиболее выраженное под влиянием субстанции в дозе 100 мг/кг (табл.).

При забое осмотр животных показал, что все они нормально упитаны, имеют правильное телосложение, опрятны, волосяной покров и естественные отверстия чистые. При макроскопическом исследовании внутренних органов групп контроля и групп с внутрижелудочным введением субстанции тиозонида в дозах 10, 50 и 100 мг/кг во время вскрытия каких-либо особенностей не было выявлено.

При гистологическом исследовании крыс, получавших тиозонид в дозе 10 мг/кг, у отдельных животных отмечены признаки гиперсекреции

**Типы отличий от фоновых и контрольных показателей у крыс при длительном воздействии субстанции препарата тиозонид**

№ группы, пол животных	Доза, мг/кг	Снижение двигательной активности	Увеличение эмоциональной лабильности	Изменение гистологической картины внутренних органов
1, ♂	10	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
2, ♂	50	Не выявлено	Единично	Единично
3, ♂	100	Стабильно	Единично	Изменение картины ЖКТ
4, ♂	Контроль	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено
5, ♀	10	Не выявлено	Не выявлено	Единично
6, ♀	100	Не выявлено	Не выявлено	Изменение картины ЖКТ
7, ♀	Контроль	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено

слизи и очаговой десквамации эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, единично – некроз в тонкой кишке, у 2 самок – изъязвления слизистой оболочки и небольшая макрофагальная реакция в лимфатических узлах. У животных, получавших субстанцию препарата тиозонид в дозе 50 мг/кг, отмечены гиперсекреция слизи, очаговая десквамация эпителия, микроэрозии или язвенные дефекты слизистой оболочки. У крыс, получавших изучаемое вещество в дозе 100 мг/кг, отмечены признаки интоксикации в виде умеренного полнокровия внутренних органов, дистрофических изменений клеток печени, миокарда, половых желёз, чашечно-лоханочной системы почек. В ЖКТ у многих животных отмечены деструктивные изменения слизистой оболочки кишечника в виде эрозий, изъязвлений, некроза апикальных отделов ворсинок слизистой оболочки.

Проведенные исследования токсичности субстанции отечественного препарата тиозонид свидетельствуют о потенциально хорошей его переносимости и отсутствии выраженных поражений жизненно важных систем и органов. Подопыт-

ные животные продемонстрировали отклонения от фоновых показателей только в группах с высокой дозой внутрижелудочного введения изучаемого вещества (значительно выше ТДЧ).

**Заключение.** По итогам проведенных исследований активная субстанция препарата тиозонид в изученных дозах не вызывала у подопытных кроликов и крыс достоверных изменений интегральных показателей, функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы, состава периферической крови и параметров свёртывания крови. Изучаемая субстанция оказывала местное раздражающее действие на ЖКТ, наиболее выраженное под воздействием длительного (6 месяцев) введения в дозе 100 мг/кг, десятикратно превышающей ТДЧ при пересчете с учетом межвидовых различий по Freireich E.J. В этой же дозировке показано снижение двигательной активности у крыс-самцов. По результатам гистологических исследований у крыс были обнаружены незначительные дистрофические изменения в печени, почках и миокарде у части животных под влиянием воздействия фармакологической субстанции тиозонида в дозе 100 мг/кг.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M. et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015; 385: 1799 – 1801.
2. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H.S., Caminero Luna J., Marais B. et al. ERS/WHO Tuberculosis Conciliium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *European Respiratory Journal*. 2014; 44: 811–815.
3. Marisa K., Robin Mark W., Cindy H., Nicolaas Claudius Gey van P., Elizabeth Maria S., Borna M. et al. Emergence and Spread of Extensively and Totally Drug-Resistant Tuberculosis, South Africa. *Emerging Infectious Disease journal*. 2013; 19: 449.
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туб. и болезни легких*. 2017; 95 (6): 9-21.
5. Global Tuberculosis Report 2018: WHO/HTM/TB/2018. 20– Geneva: WHO, 2018.
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. *Туб. и болезни легких*. 2014; (1): 20-26
7. Щегрцов 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. *Туб. и болезни легких*. 2018; 96 (3): 35-43.
8. Меньшикова Л.А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида: Автореф. дис. канд. фарм. наук: М., 2016.
9. 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. *Туб. и болезни легких*. 2014; (6): 46-50. doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.

10. Freireich E., Karon M., Frei E. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 1964; 5: 20.

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

12. Боровиков, В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. В.П. - М.: Филюн; 1997.

13. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis; 2006.

## REFERENCES:

1. Uplekar M., Weil D., Lonroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M., ... & Gilpin C. WHO's new end TB strategy. Lancet, 2015, vol. 385. pp. 1799 - 1801.

2. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, Centis R, Dara M, Matteelli A, Blasi F, Migliori GB. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. European Respiratory Journal. 2014; 44: pp. 811-815

3. Marisa K, Robin Mark W, Cindy H, Nicolaas Claudius Gey van P, Elizabeth Maria S, Borna M, Frederick Adriaan S, Mamia CN, Ebrahim H, Gerrit C, Paul David van H, Thomas Calldo V, André

Phillip T. Emergence and Spread of Extensively and Totally Drug-Resistant Tuberculosis, South Africa. Emerging Infectious Disease journal. 2013; 19: 449.

4. Vasil'eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and lung disease. 2017; 95 (6): 9-21 (in Russian).

5. Global Tuberculosis Report 2018: WHO/HTM/TB/2018.20- Geneva: WHO, 2018.

6. Filinyuk O.V., Fel'ker I.G., Yanova G.V., Bujnova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors for ineffective chemotherapy for

multidrug-resistant tuberculosis patients. Tuberculosis and lung disease. 2014, 1, 20-26 (in Russian).

7. Shchegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Bujnova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanec N.N., Alliluev A.S. Undesirable adverse reactions in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis of the pathogen. Tuberculosis and lung disease. 2018;96 (3): 35-43 (in Russian).

8. Men'shikova L.A. Pharmacokinetic study of the original drug thioisonide: Kand. pharm. sci. diss., Moscow, 2016 (in Russian).

9. Bocharova I.V., Burenkov M.S., Lepekha L.N., Smirnova T.G., Hernousova L.N., Demihova O.V. Preclinical studies of the specific activity of the new anti-TB drug

thioisonide. Tuberculosis and lung disease. 2014; (6): 46-50 (in Russian).

10. Freireich E., Karon M., Frei E. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. Proc. Am. Ass. Cancer Res. - 1964. - Vol.5. - P.20.

11. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. - M.: Grif and K, 2012, 944 p (in Russian).

12. Borovikov V.P. Borovikov I.P. Statistical analysis and data processing in Windows - M.: Filin, 1997, 608 p. (in Russian).

13. Harris M. Medical statistics made easy / M. Harris, G. Taylor. - London: Taylor and Francis, 2006.

A.Yu. Savchenko<sup>2</sup>, M.S. Burenkov<sup>3</sup>, P.S. Baidin<sup>3</sup>, G.V. Ramenskaya<sup>1</sup>, V.G. Kukes<sup>4</sup>

## STUDY OF THE GENERAL TOXIC PROPERTIES OF THE ANTI-TB DRUG THIOISONIDE

<sup>1</sup>M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, 143442, Svetlye Gory Village, Krasnogorsk District, Moscow region, Russian Federation

<sup>3</sup>Joint-Stock Company «Pharm-Sintez», 111024, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Clinical Pharmacology Branch of the Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, 109240, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the subchronic and chronic toxicity of the substance – thioisonide - in experiments on rabbits and rats. The animals received doses ranging from therapeutic to 75 times higher. The drug in studied doses did not cause any significant changes in body weight increase of animals, behavioral reactions, food and water consumption. There were no changes in the biochemical and cellular composition of peripheral blood, the protein-synthesizing function of the liver, carbohydrate metabolism, and the functional state of the cardiovascular system. In the work of the central nervous system, a slight decrease in motor activity was observed in male rats that were long-term treated with a drug substance in a dose of 100 mg/kg (more than 10 times higher than the therapeutic dose). A local irritant effect in the gastrointestinal tract of experimental rats was noted according to the results of histological studies, most pronounced under the influence of the drug at a dose of 100 mg/kg. According to the results of histological studies, minor dystrophic changes in the liver, kidneys and myocardium were found in some animals under the influence of a drug substance at a dose of 100 mg/kg. Thus, the active substance of the anti-tuberculosis drug does not have toxic properties that limit its long-term use, which allows us to consider it as a promising tool for inclusion in the basic long-term courses of treatment of the disease.

**Keywords:** thioisonide, subchronic and chronic toxicity, rabbits, rats.

Quote: A.Y. Savchenko, M.S. Burenkov, P.S. Baidin, G.V. Ramenskaya, V.G. Kukes. Study of the general toxic properties of the anti-tb drug thioisonide. Toxicological Review. 2021; 1:47-51.

Материал поступил в редакцию 25.11.2020 г.

