

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

УДК 615.917:541-304

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-6-49-53

# ОТЕЧЕСТВЕННОЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2-[3-(2-ХЛОРЕТИЛ)-3-НИТРОЗОУРЕИДО] 1,3-ПРОПАДИОЛ (ХЛОНИЗОЛ). ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

А.Н. Стуков<sup>1</sup>, С.Ф. Вершинина<sup>2</sup>,  
Н.Н. Харитонова<sup>2</sup>, Л.В. Филатова<sup>1</sup>,  
Д.Х. Латипова<sup>1</sup>, М.Л.Тындык<sup>1</sup>,  
Ю.Г. Змитриченко<sup>1</sup>, А.Л. Семенов<sup>1</sup>,  
В.Г. Беспалов<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»  
Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова»  
Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация;

<sup>3</sup>ВМА им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
119991, г. Москва, Российская Федерация

**2**-[3-(2-Хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол) является представителем отдельной группы производных класса нитрозоалкилмочевин – алкилнитрозоуреидопропандиолов, отличающихся высокой противоопухолевой активностью на широком спектре экспериментальных опухолей. LD<sub>50</sub> хлонизола у мышей самцов при внутривенном введении составила 35 мг/кг, внутрибрюшинном – 39 мг/кг, у мышей самок – соответственно 34 мг/кг и 36 мг/кг. У крыс самцов при внутрибрюшинном введении LD<sub>50</sub> составила 30 мг/кг, у крыс самок – 32 мг/кг. Максимально переносимая доза у мышей, крыс, морских свинок и кроликов равнялась 20 мг/кг. Переносимой дозой для собак была доза 2 мг/кг. Дозолимитирующим побочным эффектом была миелодепрессия. Летальные и сублетальные дозы хлонизола вызывали у животных аплазию костного мозга и лимфоидных органов, повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дистрофические изменения в миокарде, легких, печени, почках, поджелудочной железе, репродуктивных органах. В поздние сроки после внутрибрюшинного введения сублетальных доз хлонизола у части крыс обнаруживался хилоторакс и хилоперитонеум.

**Ключевые слова:** нитрозоалкилмочевины, алкилнитрозоуреидопропандиолы, 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол, хлонизол, острая токсичность.

Цит: А.Н. Стуков, С.Ф. Вершинина, Н.Н. Харитонова, Л.В. Филатова, Д.Х. Латипова, М.Л.Тындык, Ю.Г. Змитриченко, А.Л. Семенов, В.Г. Беспалов, Т.Ю. Семиглазова. Отечественное противоопухолевое соединение 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо] 1,3-пропандиол (хлонизол). Острая токсичность. Токсикологический вестник. 2020; 6:49-53

**Стуков Александр Николаевич (Stukov Alexander Nikolaevich)**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, stukov2008@yandex.ru

**Вершинина София Фатхутдиновна (Vershinina Sofia Fathutdinovna)**, доктор биологических наук, ведущий сотрудник ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, sofia.vershinina.2010@mail.ru

**Харитонова Наталья Николаевна (Kharitonova Natalja.Nicolaevna)**, кандидат медицинских наук, доцент ВМА им. С.М. Кирова, natal56@mail.ru

**Филатова Лариса Валентиновна (Filatova Larisa Valentinovna)**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, larisa\_filatova@list.ru

**Латипова Дилором Хамидовна (Latipova Dilorom Hamidovna)**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, dilat77@mail.ru

**Тындык Маргарита Леонидовна (Tyndyk Margarita Leonidovna)**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, margo\_159@mail.ru

**Змитриченко Юлия Геннадьевна (Zmitrichenko Yuliya Gennadievna)**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, zmitrichenko@gmail.com

**Семенов Александр Леонидович (Semenov Alexander Leonidovich)**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, genesem7@mail.com

**Беспалов Владимир Григорьевич (Bespalov Vladimir Grigorievich)**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, bespalov\_nio@mail.ru

**Семиглазова Татьяна Юрьевна (Semiglazova Tatiana Yuryevna)**, доктор медицинских наук, руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, tsemiglazova@mail.ru

**Введение.** 2-[3-(2-Хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол) принадлежит к алкилнитрозоуреидопропандиолам – отдельной группе производных нитрозоалкилмочевины, у которых носителем алкилнитрозоамочевинной цитотоксической функции являются 2-замещенные 2-амино-1,3-пропандиолы. Была установлена высокая противоопухолевая активность алкилнитрозоуреидопропандиолов на широком спектре перевиваемых опухолей [1]. Отобранный для углублённого изучения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол) представляет собой кристаллический порошок желтого цвета, хорошо растворимый в воде, в 95% спирте, растворим в хлороформе, ацетоне, этилацетате. Под влиянием хлонизола достигается значительное увеличение продолжительности жизни вплоть до полного излечения мышей с лейкемией L 1210 и P-388, на 90-100% тормозится рост меланомы B-16, эпидермоидной карциномы легких Lewis, асцитной и солидной опухоли Эрлиха, саркомы 180, лимфосаркомы ЛИО-1, HER2-положительных опухолей молочных желёз у мышей, саркомы 45 и карциносаркомы Walker 256 у крыс. Хлонизол хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает значительный терапевтический эффект при опухолях, трансплантированных в головной мозг [2-4].

**Цель исследования** – изучение токсических свойств хлонизола при его парентеральном однократном введении».

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на мышах, крысах, морских свинках, кроликах и собаках. Хлонизол вводили внутрибрюшинно и внутривенно. Хлонизол растворяли *ex tempore* в 0,9% растворе натрия хлорида. Изучали состояние животных, динамику массы тела, выживаемость; проводили гематологические, биохимические и морфологические исследования.

В течение эксперимента все животные находились в стандартных условиях, получали стандартный комбинированный корм и питьевую воду *ad libitum*. Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), под контролем Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

#### **Результаты и обсуждение.**

У мышей-самцов при однократном внутрибрюшинном введении LD<sub>50</sub> хлонизола составила 39 мг/кг, при внутривенном – 35 мг/кг, у мышей самок – соответственно 36 мг/кг и 34 мг/кг. У крыс-самцов при внутрибрюшинном введении LD<sub>50</sub> равнялась 30 мг/кг, у самок – 32 мг/кг. Максимально переносимая доза у мышей и крыс при

однократном введении – 20 мг/кг.

Морские свинки при однократном внутрибрюшинном введении переносили дозу 20 мг/кг. Доза 20 мг/кг была переносимой и для кроликов при однократном внутривенном введении.

Для собак при однократном внутривенном введении доза 10 мг/кг оказалась летальной, доза 2 мг/кг переносилась без особых последствий.

При введении летальных доз гибель животных происходила главным образом на 4-8 сутки. У погибших животных обнаруживалась аплазия лимфоидных органов, кровоизлияния, эрозии и язвы в выходном отделе желудка и в тонком кишечнике. На 3-й день после введения токсических доз препарата у животных обнаруживалась диарея, к 4-5 дню развивалась лейкопения. Под влиянием высоких доз хлонизола у животных снижался аппетит, уменьшалась масса тела. У животных, получивших максимально переносимые дозы хлонизола, нарастание массы тела по сравнению с интактным контролем происходило с заметным отставанием.

У мышей, погибших после введения высоких доз хлонизола, отмечалась аплазия лимфоидных органов. Напротив, у выживших животных на 45 день масса вилочковой железы и селезенки оказалась даже больше, чем в контроле, что свидетельствует о компенсаторной гипертрофии лимфоидных органов. Отмечалось снижение массы семенников. Обращает на себя внимание увеличение массы и коэффициента массы легких у мышей, получивших хлонизол в дозе 40 мг/кг.

При аутопсии у крыс, погибших после внутрибрюшинного введения высоких доз хлонизола, в плевральной и брюшной полостях обнаруживался серозный или серозно-геморрагический выпот. На слизистой оболочке желудка имелись эрозии и изъязвления. Селезенка и вилочковая железа значительно уменьшены в размерах, масса семенников и яичников не снижена. При микроскопических исследованиях в миокарде выявлялись дистрофические изменения кардиомиоцитов, в легких – геморрагический отек, в печени – зернистая и гидропическая дистрофия гепатоцитов, в почках – зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, в селезенке – резкое обеднение клеточными элементами, в слизистой желудка, тонкой и толстой кишок – резко выраженные дистрофические изменения эпителия вплоть до некрозов, в поджелудочной железе – дисконфлексация долек, отек стромы, очаговые некрозы, в головном мозгу – периваскулярный и периваскулярный отек. Выявлялась выраженная аплазия костномозгового кровотока.

У крыс на 14 день после однократного внутрибрюшинного введения сублетальных доз хлонизола были обнаружены умеренные дис-

трофические изменения паренхиматозных органов, гипоплазия вилочковой железы, селезенки и костного мозга. У крыс на 45 день после однократного внутрибрюшинного введения сублетальных доз хлонизола отмечалось значительное уменьшение жировой клетчатки, очаговая лимфоцитарная инфильтрация и отек стромы в миокарде, слабая и умеренная дистрофия в паренхиматозных органах, репаративные процессы в селезенке и костном мозге. Измерение массы и коэффициентов массы внутренних органов показало, что лимфоидные органы практически вернулись к исходным величинам, масса семенников не отличалась от контроля, однако яичники были меньше, чем в контроле.

У части крыс в поздние сроки после внутрибрюшинного введения сублетальных доз хлонизола в брюшной, а иногда и в плевральной, полостях определялось значительное количество жидкости молочно-белого цвета с высоким содержанием мононуклеаров. Учитывая характер этой жидкости, а также то, что при внутривенном пути введения хлонизола она не обнаруживалась, данное осложнение следует расценивать как хилоперитонеум и хилоторакс, обусловленные прямым повреждением лимфатической системы хлонизолом при его внутриполостном введении.

Гематологические исследования показали, что введение крысам летальных и сублетальных доз вызывает глубокое подавление всех ростков кроветворной системы. У крыс, погибших на 4 – 10 сутки после однократного введения хлонизола в дозах 40 – 70 мг/кг, регистрировалась практически тотальная аплазия костного мозга. Однократное внутрибрюшинное введение хлонизола в максимально переносимой дозе 20 мг/кг вызывало у крыс лейкопению с лимфо- и гранулоцитопенией. Количество лейкоцитов на 5 день было снижено на 35%, на 14 день – на 41%. Отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением в периферической крови метамиелоцитов. К 20 дню общее количество лейкоцитов почти вернулось к исходному, но число лимфоцитов составляло лишь 63% от исходного, тогда как число сегментоядерных гранулоцитов превышало исходное значение на 51%, а палочкоядерных – на 888% (исходный уровень палочкоядерных гранулоцитов ( $\times 10^6/\text{л}$ ) был равен  $128 \pm 30$ , а к 20 дню он возрос до  $1264 \pm 360$ ). К 42 дню количество лимфоцитов мало отличалось от исходного, количество сегментоядерных и палочкоядерных гранулоцитов значительно снизилось, но всё ещё оставалось повышенным. Обращает на себя внимание умеренное, но продолжительное снижение количества тромбоцитов. Другие показатели периферической крови под влиянием хлонизола в дозе 20 мг/кг существенно не изменялись.

В исследованиях на морских свинках хлонизол вводили внутрибрюшинно однократно в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг. Эти дозы не вызывали гибели животных и не оказывали заметного влияния на их состояние. Хлонизол не оказал существенного влияния на содержание эритроцитов в периферической крови у морских свинок, уровень гемоглобина, количество ретикулоцитов, тромбоцитов, скорость свертывания крови. В то же время обе дозы вызывали сильное угнетение лейкопоза. К 5 дню после введения хлонизола в дозе 10 мг/кг число лейкоцитов в периферической крови у морских свинок снизилось на 65% по отношению к исходному, а в дозе 20 мг/кг – на 73%. Наиболее выраженным было угнетение гранулоцитопоза. При дозе 10 мг/кг количество гранулоцитов снизилось на 79%, а при дозе 20 мг/кг – на 98%. Количество лимфоцитов снизилось соответственно на 57% и 64%. При дозе 10 мг/кг количество гранулоцитов и лимфоцитов вернулось к исходному уровню к 28 дню. При дозе 20 мг/кг общее число лейкоцитов приблизилось к исходному к 14 дню, но при этом отмечался значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением числа палочкоядерных гранулоцитов и появлением в периферической крови метамиелоцитов. К 28 дню общее число лейкоцитов у морских свинок, получивших 20 мг/кг, превысило исходный уровень на 32%, лимфоцитов – на 17%, гранулоцитов – на 73% и палочкоядерных – на 133%.

Кроликам хлонизол вводили внутривенно однократно в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг. Введение хлонизола в дозе 10 мг/кг не отразилось на состоянии и поведении кроликов, не вызывало диареи, нарушения аппетита, изменений в периферической крови.

Доза 20 мг/кг при однократном внутривенном введении также не была летальной, но оказывала заметное токсическое действие. У кроликов снижалась масса тела, к 21 дню наблюдения она оказалась меньше исходной на 20%.

Внутривенное введение хлонизола в дозе 20 мг/кг не оказало у кроликов существенного влияния на уровень эритроцитов, гемоглобина, СОЭ, гематокрит, скорость свертывания крови, содержание тромбоцитов. Однако влияние на лейкопоз было заметным. На 6 день количество лейкоцитов снизилось на 54%, лимфоцитов – на 54%, сегментоядерных гранулоцитов – на 58% и палочкоядерных – на 73%. К 20 дню общее число лейкоцитов составило 91% от исходного, гранулоцитов – 81%, уровень лимфоцитов вернулся к исходному. При биохимических исследованиях крови, произведенных на 3 и 10 дни после введения хлонизола, достоверных отличий от исходных величин выявлено не было.

При аутопсии кроликов, произведенной на 21 день после введения хлонизола, макроскопических изменений во внутренних органах не отмечалось. При гисто-логических исследованиях у кроликов, получивших хлонизол в дозе 10 мг/кг и 20 мг/кг, в миокарде обнаруживалась очаговая фрагментация волокон и очаговая лимфоцитарная инфильтрация, в печени – зернистая и гидропическая дистрофия гепатоцитов, в легких – склероз стенок сосудов, в почках – зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, в селезенке – реактивные центры слабо выражены, рисунок строения стерт, в семенниках – умеренная атрофия канальцев, желудок, тонкий и толстый кишечник – обычного строения, в головном мозгу – перипеллюлярный отек.

В исследованиях на собаках хлонизол вводили внутривенно однократно дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг. Доза 2 мг/кг для собаки была выбрана, исходя из максимально переносимой для мышей лозы 20 мг/кг, соответствующей 60 мг/м<sup>2</sup> для мыши с массой тела 20 г и приближающейся для собак с массой тела свыше 15 кг к 2 мг/кг. Введение собаке (самец, масса тела 25 кг) хлонизола в дозе 2 мг/кг не отразилось на состоянии и поведении животного в течение всего периода наблюдения (1,5 мес.). Собака оставалась активной, у нее сохранялся хороший аппетит, масса тела животного за 45 дней возросла с 25 до 28 кг. Со стороны периферической крови не было особых отклонений в сравнении с исходным уровнем за исключением умеренного лейкоцитоза на 42 день. Не было выявлено патологических изменений в моче. При биохимических исследованиях крови отмечалось повышение по сравнению с исходным уровнем глюкозы и аланинаминотрансферазы.

При аутопсии собаки, произведенной на 45 день после введения хлонизола в дозе 2 мг/кг, макроскопических изменений обнаружено не было. При гистологическом исследовании внутренних органов установлена лишь легкая дистрофия части гепатоцитов и кардиомиоцитов.

Другой собаке (самец, масса тела 25 кг) хлонизол был введен в дозе 10 мг/кг также внутривенно однократно. В течение первых двух дней состояние собаки оставалось удовлетворительным. На 3 день началась диарея. Биохимическое исследо-

вание крови, произведенное на 3 день, не выявило резких изменений по сравнению с исходными данными.

До 6 дня собака оставалась активной, но аппетит резко снижался. На 7 день собака стала очень вялой и на 8 день погибла при явлениях резкой адинамии и сукровичных выделений из рта и прямой кишки. При вскрытии собаки в трахее обнаружена жидкая кровь, на поверхности легких – множественные кровоизлияния, аплазия вилочковой железы и лимфатических узлов, кровоизлияния в выходном отделе желудка, глубокая язва в стенке 12-перстной кишки. При гистологическом исследовании установлено: в миокарде – отек стромы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация, выраженная зернистая дистрофия кардиомиоцитов, в легких – венозное полнокровие, местами геморрагический отек, в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта – атрофия желез, местами очаговые некрозы, множественные острые язвы, в печени – гиперхроматоз ядер гепатоцитов, зернистая и гидропическая дистрофия, в поджелудочной железе – отек стромы и дискомплексация долек, в селезенке – обеднение клеточными элементами ретикулярного синцития, центры размножения отсутствуют, в почках – резко выраженное венозное полнокровие и зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, в семенниках морфологических изменений не обнаружено, в головном мозгу – слабый перипеллюлярный и периваскулярный отек, полнокровие сосудов.

**Заключение.** Однократное введение сублетальных и летальных доз хлонизола вызывало аплазию костного мозга и лимфоидных органов, повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дистрофические изменения в миокарде, легких, печени, почках, поджелудочной железе, репродуктивных органах. При введении максимально переносимых доз токсическое действие выражалось главным образом в обратной миелодепрессии. Максимально переносимая доза при однократном введении у мышей, крыс, морских свинок и кроликов равнялась 20 мг/кг. Переносимой дозой для собак при однократном введении была доза 2 мг/кг.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Коньков С.А., Стуков А.Н., Резцова В.В. и др. Алкилнитрозоуреидодиоксаны и алкилнитрозоуреидопропандиолы – новые группы противоопухолевых соединений. *Вопр. онкологии*. 1998; 44 (1): С. 97-99./Kon'kov S.A., Stukov A.N., Reztsova V.V. etc. Alkylhydroperoxide and alkylatorspodophyllin – new group of anticancer compounds. *Oncology Issues*. 1998; 44 (1): 97-99 (in Russian).

2. Островская Л. А., Филов В. А., Ивин Б.

А. и др. Хлонизол – новый эффективный противоопухолевый препарат из класса нитрозоалкилмочевин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3, (1): 3-48. /Ostrovskaya L.A., Filov V.A., Ivin B.A. et al. Chlonizol – the new alkylNitrosourea J drug with antitumor activity. *Russian Biotherapeutic Journal*. 1998; 3 (1): 37-48 (in Russian).

3. Стуков А.Н., Есиков К.А., Усманова Л.М. и др. Способ синтеза

2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола, обладающего противоопухолевой активностью. *Патент РФ*; № 2678846; 2018./Stukov A.N., Esikov K.A., Usmanova L.M. et al. Method of synthesis 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol owned with antitumor activity. *Patent RF*, № 2678846; 2018 (in Russian).

4. Стуков А.Н., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В. и др. Применение

соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол для лечения HER2-положительных опухолей в эксперименте. *Патент РФ* № 2695787; 2018./Stukov A.N., Semiglasova T.Yu., Filatova L.V. et al. Use of the compound 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol for the treatment of HER2-positive tumors in the experiment. *Patent R F*; № 2695787; 2018 (in Russian)

A.N. Stukov<sup>1</sup>, S.F. Vershinina<sup>2</sup>, N.N. Kharitonova<sup>3</sup>, L.V. Filatova<sup>1</sup>, D.Kh. Latipova<sup>1</sup>, M.L. Tyndyk<sup>1</sup>,  
Yu.G. Zmitrichenko<sup>1</sup>, A.L. Semenov<sup>1</sup>, V.G. Bespalov<sup>1</sup>, T.Yu. Semiglazova<sup>1</sup>

### DOMESTIC ANTITUMOR COMPOUND 2-[3-(2-CHLOROETHYL)-3-NITROSOUREIDO]-1,3-PROPANEDIOL (CHLONISOL). ACUTE TOXICITY

<sup>1</sup>N.N. Petrov Scientific Research Center of Oncology, RF Ministry of Health, 197758, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, RF Ministry of Health, 197758, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

2-[3-(2-Chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (Chlonisol) is a representative of a separate group of derivatives of the class of nitrosoalkylureas – alkylnitrosoureidopropanediols, which are characterized by high antitumor activity on a wide range of experimental tumors. Chlonisol LD<sub>50</sub> in male mice for intravenous administration was 35 mg/kg, intraperitoneal – 39 mg/kg, in female mice – 34 mg/kg and 36 mg/kg, respectively. In rats of males with intraperitoneal administration, LD<sub>50</sub> was 30 mg/kg, in rats of females – 32 mg/kg. The maximum tolerated dose in mice, rats, guinea pigs and rabbits was 20 mg/kg. The tolerated dose for dogs was a dose of 2 mg/kg. Myelo-depression was a dose-limiting side effect. Lethal and sublethal doses of Chlonisol caused aplasia of the bone marrow and lymphoid organs, damage to the mucous membrane of the gastrointestinal tract, and dystrophic changes in the myocardium, lungs, liver, kidneys, pancreas, and reproductive organs. In the late stages after intraperitoneal administration of sublethal doses of Chlonisol, chylothorax and chyloperitoneum were found in some rats.

**Keywords:** nitrosoalkylureas, alkylnitrosoureidopropanediols, 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol, Chlonisol, acute toxicity.

Quote: A.N. Stukov, S.F. Vershinina, N.N. Kharitonova, L.V. Filatova, D.Kh. Latipova, M.L. Tyndyk, Yu.G. Zmitrichenko, A.L. Semenov, V.G. Bespalov, T.Yu. Semiglazova. Domestic antitumor compound 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (Chlonisol). Acute toxicity. Toxicological Review. 2020; 6:49-53

Переработанный материал поступил в редакцию 20.10.2020 г.

