

Исследование острой токсичности ГИЖ-298

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Волкова А. В., Забродина В. В., Алексеев И. В.,
Качалов К. С., Захаров А. Д., Алексеева С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования фармакологической субстанции ГИЖ-298. *Цель* настоящей работы – изучение острой токсичности субстанции ГИЖ-298. *Методы.* ГИЖ-298 вводили однократно внутрибрюшинно мышам в дозах 200–330 мг/кг. Животным контрольных групп вводили по 1 мл 1 % раствора крахмала. Регистрировали сроки развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие проводили через 14 суток после введения субстанции ГИЖ-298. *Результаты.* Были определены среднелетальные дозы при внутрибрюшинном введении: $LD_{50} = 299,6$ (279,7 – 320,8) мг/кг у самок мышей, $LD_{50} = 302,3$ (281,5 – 324,6) мг/кг у самцов мышей. Морфологическая картина внутренних органов, обнаруженная при патологоанатомическом вскрытии всех выживших экспериментальных животных, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных. *Заключение.* ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении является малотоксичным веществом и по классификации Сидорова К.К. (1973 г.) относится к 4 классу токсичности.

Ключевые слова: ГИЖ-298; острая токсичность; мыши; летальные дозы

Для цитирования:

Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Алексеев И.В., Качалов К.С., Захаров А.Д., Алексеева С.В. Исследование острой токсичности ГИЖ-298 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 4. – С. 47–53. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-47-53

Study of acute toxicity of GiZh-298

Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zaborodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV
FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. *Relevance.* Assessment of acute toxicity is a necessary stage of preclinical research of the substance GiZh-298. *The aim* of present research is study of acute toxicity GiZh-298. *Methods.* GiZh-298 was administered once intraperitoneally to mice at doses 200-330 mg/kg. Equivalent volume of 1 % starch solution was administered to animals of the control groups. Periods of intoxication and death of animals with a detailed description of the observed clinical picture were registered. Euthanasia and pathoanatomical dissection were performed 14 days after drug administration. *Results.* The median lethal doses were identified: $LD_{50} = 299,6$ (279,7 – 320,8) mg/kg in female mice, $LD_{50} = 302,3$ (281,5 – 324,6) mg/kg in male mice at intraperitoneal introduction. The morphological view of the internal organs, detected during pathoanatomical dissection of all surviving experimental animals, did not differ from that observed in control animals. *Conclusion.* It was determined that GiZh-298 at intraperitoneal introduction concerns to low-toxic substances. According to classification Sidorov K.K. GiZh-298 may be related to 4th toxicity class.

Keywords: GiZh-298; acute toxicity; mice; lethal doses

For citations:

Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zaborodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV. Study of acute toxicity of GiZh-298. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(4):47–53. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-47-53

Введение

Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования безопасности фармакологически активного соединения ГИЖ-298, обладающего противосудорожной активностью [1].

Механизм противосудорожного действия ГИЖ-298 связан с модуляцией норадренергической нейропередачи в стриатуме. ГИЖ-298 способствует ослаблению функциональной активности дофаминергической системы, увеличенной максимальным электрошоком в данной структуре [2].

Целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности фармакологической субстанции ГИЖ-298.

Задачи исследования: установить переносимые, токсические и летальные дозы ГИЖ-298, оценить выраженность его токсического действия и переносимость при однократном внутрибрюшинном введении, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели мышей с подробным описанием наблюдаемой клинической картины.

Материалы и методы

В эксперименте использовали субстанцию ГИЖ-298 (О-2-морфолиноэтил, оксим 4-бензоилпиридина оксалат), представляющую собой порошок белого цвета (номер серии 150319).

В эксперименте ГИЖ-298 вводили в виде суспензии, которую готовили *ex tempore* дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала (далее суспензия ГИЖ-298). Исследование проводили на белых аутбредных мышах ($n = 84$, масса 18–20 г) обоего пола в соотношении 1:1.

Животные были получены из сертифицированного питомника (филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России) и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Работы с мышами выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными [3] на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123. Животные были акклима-

тизированы в помещении вивария в течение 5 дней до начала проведения испытаний. Во время данного периода ежедневно проводили осмотр внешнего состояния животных, патологических отклонений у мышей не было обнаружено [3–5]. Группы животных формировали методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака (разброс по исходной массе между и внутри групп в пределах одного пола не превышал $\pm 10\%$).

Суспензию ГИЖ-298 вводили однократно в дозах: 200, 300, 310, 320 и 330 мг/кг внутрибрюшинно самкам и самцам мышей. Животным контрольной группы (по 6 мышей обоих полов) вводили внутрибрюшинно 1 % раствор крахмала в максимально возможном (1 мл) объеме [5, 6].

За животными опытных и контрольных групп наблюдали в течение 14 суток. Первые 8 часов после введения препарата каждая особь находилась в индивидуальной, прозрачной, пластиковой камере для непрерывного визуального наблюдения. Затем животных помещали в клетки группового содержания, которые осматривали ежедневно утром и вечером с целью выявления возможной гибели, а также описания общего состояния и особенностей поведения животных [7].

Массу тела животных определяли с помощью электронных весов SPU 601 (ОНАУС Сорг., США) перед введением суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала. Далее в первую неделю наблюдения мышей взвешивали ежедневно, со второй недели наблюдения и до окончания эксперимента — еженедельно. Суточное потребление корма и воды фиксировали до введения суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала, а также в первые, седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента. Животных, павших в ходе исследования, вскрывали. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие животных, выживших в ходе эксперимента, проводили через 14 суток после введения суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все регистрируемые характеристики животных до и после исследования представлены в таблицах в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Проверку нормальности распределения первичных данных по каждой группе животных осуществляли с помощью критерия Колмогорова. Значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Манна–Уитни, внутригрупповые различия определяли по критерию Вилкоксона. Результаты считались статистически значимыми, если значение p для теста был меньшим или равным 0,05. На основании результатов, полученных при регистрации смертности в течение эксперимента, вычисляли LD_{50} , LD_{16} , $LD_{84} \pm$ стандартная ошибка по методу Литчфилда и Уилкоксона в среде соответствующего программного обеспечения.

Результаты и обсуждение

При внутрибрюшинном введении ГИЖ-298 мышам в указанных дозах регистрировали гибель части животных (табл. 1). В результате проведенных исследований было показано, что у мышей нет выраженных межполовых различий в реакциях на внутрибрюшинное введение ГИЖ-298.

Таблица 1

Острая токсичность соединения ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении беспородным белым мышам

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза мг/кг	Гибель	В группе		Доза мг/кг	Гибель	В группе
1	200	0	6	1	200	0	6
2	300	2	12	2	300	2	12
3	310	3	6	3	310	4	6
4	320	4	6	4	320	3	6
5	330	6	6	5	330	6	6

Установлено, что у самок мышей среднесмертельные дозы соединения ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении составили:

- LD_{16} – 261,7 (260,7 – 262,6) мг/кг;
- LD_{50} – 299,6 (279,7 – 320,8) мг/кг;
- LD_{84} – 343,0 (341,8 – 344,2) мг/кг.

Установлено, что у самцов мышей среднесмертельные дозы соединения ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении составили:

- LD_{16} – 262,6 (261,5 – 263,6) мг/кг;
- LD_{50} – 302,3 (281,5 – 324,6) мг/кг;
- LD_{84} – 348,0 (346,7 – 349,4) мг/кг.

В ходе эксперимента у мышей, получивших ГИЖ-298 во всех указанных выше дозах, развивалась сходная клиническая картина. Через 2–3 минуты после введения препарата у животных отмечалось снижение двигательной активности, они лежались на бок или на живот, вытягивая задние лапы.

Через 3–6 минут отмечалось ухудшение состояния животных, появлялись признаки выраженного нейротоксического действия соединения ГИЖ-298: тремор, тонико-клонические судороги, вынужденное положение тела в пространстве с запрокидыванием головы (рис. 1) и наличие рефлекса Штрауба. У некоторых мышей была отмечена стереотипия в виде «плавательного» движения лапами, лежа на спине, у других регистрировали быстрое вращение тела во фронтальной плоскости. При проверке рефлексов выявлено отсутствие ушного рефлекса во всех изученных дозах и корнеального рефлекса после введения соединения в дозе 330 мг/кг.

Отмечено токсическое действие на дыхательные центры: редкое судорожное заглывание воздуха с периодическим появлением апноэ. Видимые слизистые и кожные покровы были бледными. Гибель

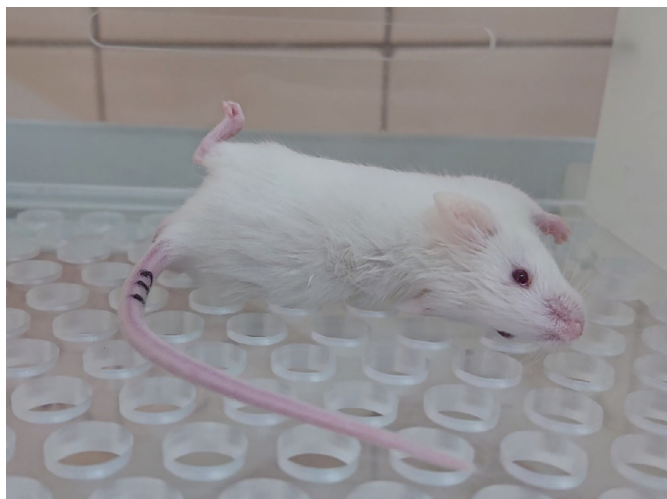


Рис. 1. Самец № 3 через 3 мин после введения ГИЖ-298 в дозе 330 мг/кг

животных наступала через 11–20 минут на животе или в боковом положении.

Когда через 8 часов выживших животных перемещали в клетки группового содержания, мыши были активны и гиперактивны (200, 300 мг/кг) или средне и малоактивны (310 и 320 мг/кг). У 3 выживших мышей после введения ГИЖ-298 в дозе 330 мг/кг в этот период времени наблюдалось отсутствие двигательной активности, отсутствие рефлексов и сохранение судорожного состояния. У всех животных, которые могли двигаться, фиксировали нарушение координации движения. Хвосты у большинства мышей были приподняты параллельно полу. Мыши горбились, шерсть была взъерошена.

Гибель животных отмечалась в течение первых двух суток от начала эксперимента. Мышей находили утром в клетках, павшими на животе. На протяжении 3–7 суток наблюдения у животных сохранялись гиперактивность и вокализация при тактильном контакте (200 и 300 мг/кг) или малоподвижность, тремор и нарушение координации движения (310, 320 и 330 мг/кг). Мыши перемещались по клеткам сгорбившись, приподнимаясь на лапах, держа хвост параллельно полу. Были выявлены сужение глазных щелей, бледность кожных покровов и видимых слизистых. Важно, что с 4–8 суток от начала эксперимента наблюдалось постепенное улучшение состояния мышей всех групп с восстановлением нормальной активности, состояния шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек.

У мышей контрольной группы двигательная активность, состояние шерсти, кожи и видимых слизистых оболочек, а также реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Через 2–3 минуты после внутрибрюшинного введения 1 % раствора крахмала у большинства животных отмечали активный груминг. В течение первых суток наблюдения мыши оставались активными, охотно потребляли корм, пили воду.

В дальнейшем в течение 14-дневного наблюдения за животными контрольной группы нарушений рефлексов и других отклонений в состоянии и внешнем виде не установлено.

Динамика массы тела. Наблюдение за динамикой массы и прироста массы тела мышей после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в указанных дозах позволило установить значимые различия между экспериментальными и контрольной группами животных (рис. 2). Динамика массы и прироста массы мышей, которым ввели соединение в дозе 330 мг/кг, не представлены на графике из-за гибели всех животных в группе в первые двое суток.

В течение 2-недельного периода наблюдения не было выявлено дозозависимой реакции экспериментальных групп на динамику массы и её прироста. В первые 6 суток показатели прироста массы тела имели отрицательное значение у самок (300, 310 и 320 мг/кг) и у самцов (310 и 320 мг/кг).

Следует отметить, что отрицательная динамика прироста массы у мышей, получивших ГИЖ-298 в дозе 200 мг/кг, первые 5 дней наблюдения превалировала над данным показателем в группе животных, получивших соединение в дозе 300 мг/кг. Максимальное снижение массы отмечалось у мышей после введения ГИЖ-298 в дозе 310 мг/кг: у самок на 20,3 % (5–6 сутки) и у самцов на 18 % (2-е сутки). Хотя масса большинства животных со 2-го дня наблюдения стал постепенно восстанавливаться, первые 6 суток показатели прироста массы тела имели отрицательное значение у самок (300, 310 и 320 мг/кг) и у самцов (310 и 320 мг/кг).

К окончанию 1-й недели наблюдения значимые различия с контролем имели место у самок во всех экспериментальных группах и у самцов, которым ввели ГИЖ-298 в дозах 300, 310 и 320 мг /кг. На 7-й день данный показатель был ниже контрольного значения только у животных после введения соединения в дозе 310 мг/кг: в 3 раза у самок и в 2 раза у самцов. К окончанию эксперимента значимые различия с контролем сохранялись только у мышей этой группы. Следует отметить, что на 14-й день наблюдения показатель прироста массы у самок (310 мг/кг) оставался отрицательным.

Потребление корма и воды. Наблюдение за потреблением корма и воды позволило установить значимые различия между экспериментальными группами животных, получивших ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг /кг внутрибрюшинно, и животными контрольной группы, которым в аналогичных условиях вводили 1 % раствор крахмала (табл. 2). Показатели потребления корма и воды мышами, после введения соединения в дозе 330 мг/кг не представлены в таблице из-за гибели всех животных в группе в первые двое суток.

Установлено, что после введения ГИЖ-298 во всех изученных дозах у опытных мышей в течение всего эксперимента потребление корма было значимо мень-

Таблица 2

Оценка суточного потребления воды и корма у мышей в течение двух недель после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298

Группа, пол животных	Корм, гр				Вода, мл			
	до введения	1-й день	7-й день	14-й день	до введения	1-й день	7-й день	14-й день
Контрольная 0 мг/кг ♀	5,8 ± 0,2	5,0 ± 0,2*	6,2 ± 0,2*	6,7 ± 0,1*	8,3 ± 0,3	6,7 ± 0,2*	8,3 ± 0,2*	10,0 ± 0,2
ГИЖ-298 200 мг/кг ♀	4,7 ± 0,1*	3,8 ± 0,1**	4,7 ± 0,1*	5,0 ± 0,0**	8,3 ± 0,2	5,0 ± 0,1**	6,7 ± 0,1**	8,3 ± 0,0**
ГИЖ-298 300 мг/кг ♀	4,8 ± 0,1*	3,3 ± 0,1**	4,1 ± 0,1**	4,5 ± 0,1**	8,3 ± 0,2	4,5 ± 0,1*	9,5 ± 0,2*	9,0 ± 0,3*
ГИЖ-298 310 мг/кг ♀	4,8 ± 0,1*	0,0 ± 0,0*	5,3 ± 0,3	5,7 ± 0,3*	8,3 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	8,3 ± 0,5	10,0 ± 0,6
ГИЖ-298 320 мг/кг ♀	4,8 ± 0,2*	0,0 ± 0,0*	8,0 ± 1,5	5,0 ± 0,3*	7,5 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	10,0 ± 0,1*	10,0 ± 0,6*
Контрольная 0 мг/кг ♂	6,8 ± 0,2	5,5 ± 0,2*	7,0 ± 0,2	7,8 ± 0,2	8,3 ± 0,3	8,3 ± 0,3*	10,0 ± 0,3	10,8 ± 0,3
ГИЖ-298 200 мг/кг ♂	5,0 ± 0,2*	4,2 ± 0,2*	4,8 ± 0,2*	5,2 ± 0,2*	8,3 ± 0,3	6,7 ± 0,2*	9,2 ± 0,5	8,3 ± 0,3*
ГИЖ-298 300 мг/кг ♂	6,5 ± 0,1	2,2 ± 0,1*	4,8 ± 0,3*	5,8 ± 0,3*	6,7 ± 0,1*	3,5 ± 0,1*	6,5 ± 0,3*	6,5 ± 0,3*
ГИЖ-298 310 мг/кг ♂	5,3 ± 0,2*	0,3 ± 0,0*	3,7 ± 1,8*	4,0 ± 2,0*	6,7 ± 0,2*	0,0 ± 0,0*	10,0 ± 5,0	6,7 ± 3,3*
ГИЖ-298 320 мг/кг ♂	6,0 ± 0,2*	0,4 ± 0,2*	2,7 ± 0,2*	6,0 ± 0,3*	8,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0*	10,0 ± 0,6	10,0 ± 0,6

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

ше, чем у животных контрольной группы. Отмечено, что у мышей после однократного введения ГИЖ-298 в дозах 310 и 320 мг/кг в первые сутки потребление корма отсутствовало (самки) или было минимальным (самцы). Однако на седьмые сутки приём корма у самок этих групп восстанавливался до уровня контроля.

Установлено, что показатели потребления воды, регистрируемые у мышей после внутрибрюшинного введения ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг/кг на 1-е сутки эксперимента, были значимо ниже данных контрольной группы. Мыши, которым ввели соединение в дозах 310 мг/кг (самцы) и 320 мг/кг (самки и самцы), в этот период времени не пили воду. Однако на 7-е сутки наблюдения животные этих групп потребляли значимо больше воды — на 20 % (самки 320 мг/кг) — по сравнению с контролем или на уровне контроля (самцы — 310 и 320 мг/кг). К окончанию эксперимента разница с контролем сохранилась у самок, которым ввели ГИЖ-298 в дозах 200 и 300 мг/кг, и у самцов во всех опытных группах, за исключением

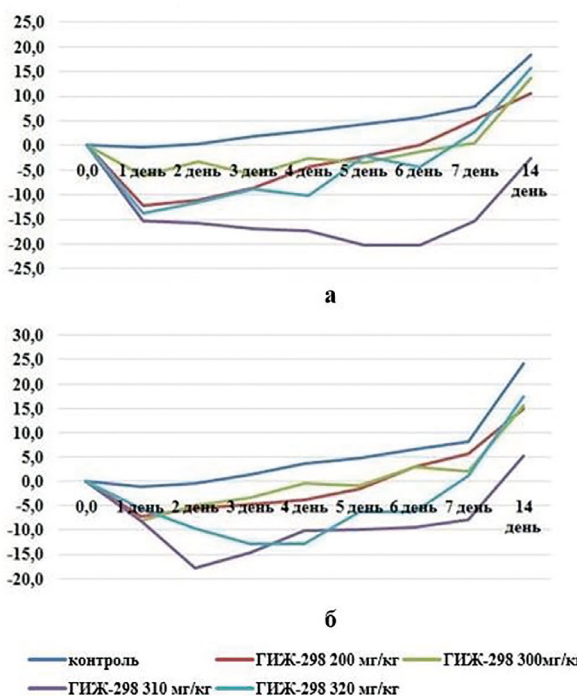


Рис. 2. Динамика прироста массы тела (%) у экспериментальных животных:

а — мыши самки после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг/кг; б — мыши самцы после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг/кг.

трёх выживших особей после введения соединения в дозе 320 мг/кг, потребление жидкости у которых было на уровне контроля.

Результаты патологоанатомического вскрытия мышей, павших в ходе изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298

В ходе эксперимента пали 15 самок, получавших ГИЖ-298 в дозах 300 (2 самки), 310 (3 самки), 320 (4 самки), 330 (6 самок) мг/кг, и 15 самцов, получавших ГИЖ-298 в дозах 300 (2 самца), 310 (4 самца), 320 (3 самца) и 330 (6 самцов) мг/кг. Морфологическая картина, обнаруженная при патологоанатомическом вскрытии всех павших животных, была однотипной.

При наружном осмотре трупов павших мышей было установлено, что все животные были пропорционального телосложения, удовлетворительной упитанности. Шерсть павших мышей была слегка взъерошенной. Кожа была синюшной, без повреждений. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктивы были синюшными. Инъекция сосудов была выраженной.

В ходе патологоанатомического исследования павших мышей было выявлено выраженное расстройство кровообращения. При разрезе кожи трупов павших мышей была обнаружена инъекция сосудов кожи и подкожной клетчатки, а также ярёмных и подмышечных вен (рис. 3).



Рис. 3. Выраженная инъекция сосудов кожи и подкожной клетчатки мыши, павшей после однократного внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в дозе 320 мг/кг.

При дальнейшем исследовании была обнаружена выраженная инъекция органов брюшной и тазовой полостей, сосудов брыжейки, тела и рогов матки, лёгочных вен, а также сосудов полушарий головного мозга. Полости желудочков сердца и в большей степени предсердий были переполнены темной густой кровью. Почки были бледными. При разрезе почек скальпелем было видно, что мозговое вещество окрашено в тёмно-бордовый цвет. На поверхности яичников самок, надпочечников и тимуса мышей обоих полов были выявлены точечные кровоизлияния.

Результаты патологоанатомического вскрытия мышей, выживших в ходе изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298

В ходе эксперимента выжили 21 самка и 21 самец из экспериментальных групп. Морфологическая картина, обнаруженная после эвтаназии и патологоана-

томического вскрытия всех выживших к 14-м суткам экспериментальных мышей, а также контрольных мышей (по 6 животных обоих полов), была однотипной.

При наружном осмотре тушек мышей было установлено, что все животные были пропорционального телосложения, удовлетворительной упитанности. Шерсть экспериментальных мышей была гладкой, блестящей. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктивы были беловато-розовыми. Инъекция сосудов была умеренной.

Морфологическая картина грудной и брюшной полостей, полости черепа, органов кровообращения, дыхания, пищеварения, кроветворения, мочевыводящей, половой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, обнаруженная после эвтаназии и патологоанатомического вскрытия всех экспериментальных мышей, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных.

Заключение

В результате изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298 на аутбредных мышах обоего пола при внутрибрюшинном введении в дозах 200, 300, 310, 320 и 330 мг/кг определены среднесмертельные дозы. В опытах на мышах у самок LD_{50} составила 299,6 (279,7–320,8) мг/кг, LD_{16} – 261,7 (260,7 – 262,6) мг/кг, LD_{84} – 343,0 (341,8 – 344,2) мг/кг. У самцов LD_{50} составила 302,3 (281,5 – 324,6) мг/кг, LD_{16} – 262,6 (261,5 – 263,6) мг/кг, LD_{84} – 348,0 (346,7 – 349,4) мг/кг.

Исходя из полученных данных, ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении отнесено к 4-му классу токсичности – малотоксичные вещества (по классификации Сидорова К.К. – 1973 г.).

Исследование выполнено в рамках темы 0521-2019-0007 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» «Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошкина Ирина Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3208-198X

SPIN-код: 4697-7938

н. с. лаборатории лекарственной токсикологии
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова», Москва, Россия

Miroshkina Irina A.

Corresponding author

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3208-198X

SPIN code: 4697-7938

Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Сорокина Александра Валериановна
 ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
 к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Sorokina Aleksandra V.
 ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
 PhD in Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Волкова Анна Валерьевна
 с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Volkova Anna V.
 Senior Research Officer of laboratory of psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Забродина Виктория Владимировна
 ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
 SPIN-код: 8473-6920
 к. б. н., н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Zabrodina Victoria V.
 ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
 SPIN code: 8473-6920
 PhD in Biology, Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Алексеев Иван Владимирович
 SPIN-код: 9757-6210
 инженер 1-й категории лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Alekseev Ivan V.
 SPIN code: 9757-6210
 Engineer of the 1st category of the Laboratory of Pharmacology of mutagenesis FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia; student of the faculty of pharmacy Moscow Medical University «Reaviz», Moscow, Russia

Качалов Кирилл Сергеевич
 SPIN-код: 2992-6789
 инженер 1-й категории лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Kachalov Kirill S.
 SPIN code: 2992-6789
 Engineer of the 1st category of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia; student of the pharmaceutical faculty of the Moscow medical university «Reaviz», Moscow, Russia

Захаров Алексей Дмитриевич
 SPIN-код: 9013-6228
 м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Zakharov Aleksei D.
 SPIN code: 9013-6228
 Junior researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Алексеева Светлана Витальевна
 ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
 SPIN-код: 8985-3418
 с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Alekseeva Svetlana V.
 ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
 SPIN code: 8985-3418
 Senior Research Officer of laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А. и др. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоил-пиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(2):57–66. [Gaydukov IO, Litvinova SA, Voronina TA et al. 4-benzoylpyridine oxime derivative (GIZh-298) versus valproic acid: the anticonvulsant potential effect in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(2):57–66. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.
2. Литвинова С.А., Наркевич В.Б., Гайдуков И.О. и др. Изучение влияния производного оксимов пиридина (ГИЖ-298) на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс на фоне судорог, вызванных максимальным электрошоком. *Нейрохимия*. 2019;36(3):239–245. [Litvinova SA, Narkevich VB, Gaidukov IO et al. Analysis of the effect of derivative of pyridine oximes (GIZh-298) on the content of monoamines and their metabolites in the structures of rat brain structures during seizures caused by maximum electric shock. *Neurochemical Journal*. 2019; 36 (3): 239–245. (In Russ).]. DOI: 10.1134/S1027813319020055.
3. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910.
4. Бельский М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kii M.B. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. Leningrad: Medgiz; 1963.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение острой токсичности. — М.: Гриф и К; 2012. С.15–17. [Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie ostroi toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).].
6. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. — М.: МЗ России, ФК; 1992. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezопасnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992. (In Russ).].
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. — М.: Медицина; 2005. С.41–47. [Guideline for Experimental (Preclinical) Studying of New Pharmacological Substances. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya farmakologicheskikh veshchestv. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).].