

Исследование острой токсичности ГИЖ-290 на мышах

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

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

Аннотация. Исследование острой токсичности является общепринятой процедурой доклинического исследования безопасности потенциальных лекарств. Исследовано соединение ГИЖ-290, являющее производным 4-фенилпирролидона– 2,6- диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты и обладающее ноотропным и противосудорожным действием. Результаты, полученные после однократного перорального и внутрибрюшинного введения мышам, позволяют отнести ГИЖ-290 к 4 классу токсичности – «малотоксичные вещества». В ходе исследования выявлены нейротоксические эффекты ГИЖ-290, которые могут быть обусловлены основной фармакологической активностью соединения, использованного в сублетальных дозах.

Ключевые слова: ГИЖ-290; острая токсичность; нейротоксичность; мыши

Для цитирования:

Алексеева С.В., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Мирошкина И.А., Качалов К.С., Алексеев И.В., Захаров А.Д. Исследование острой токсичности ГИЖ-290 на мышах // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 4. – С. 41–46. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-41-46

The acute toxicity study GIZH-290 in mice

Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Miroshkina IA, Kachalov KS, Alekseev IV, Zaharov AD
FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Abstract. Acute toxicity testing is a commonly accepted procedure for preclinical testing of the safety of potential drugs. The compound GIZH-290, which is a derivative of 4-phenylpyrrolidone– 2,6- dimethylanilide (2-oxo-4-phenylpyrrolidine-1-yl) acetic acid and has a nootropic and anticonvulsant effect, was studied. The results obtained after a single oral and intraperitoneal administration to mice allow us to attribute GIZH-290 to the 4th class of toxicity – "low-toxic substances". The study revealed the neurotoxic effects of GIZH-290, which may be due to the main pharmacological activity of the compound used in sublethal doses.

Keywords: GIJ-290; acute toxicity, neurotoxicity; mice

For citations:

Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Miroshkina IA, Kachalov KS, Alekseev IV, Zaharov AD. The acute toxicity study GIZH-290 in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(4):41–46. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-41-46

Введение

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на базе структур рацетамонов синтезировано производное 4-фенилпирролидона, получившее обозначение ГИЖ-290 и являющееся 2,6- диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты. В фармакологических экспериментах соединение продемонстрировало ноотропное и противосудорожное действие [1–4]. Эти наблюдения определили перспективу создания на его основе новых оригинальных лекарственных препаратов.

Исследование острой токсичности является общепринятой процедурой доклинического исследования безопасности потенциальных лекарств.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось определение летальных доз ГИЖ-290, при пероральном и внутрибрюшинном введении мышам.

Задачи исследования — определить среднелетальные дозы, зарегистрировать сроки развития интоксикации с подробным описанием клинической картины,

зафиксировать гибель животных, определить класс токсичности субстанции ГИЖ-290 [5, 6].

Материалы и методы

Исследование острой токсичности было проведено на белых беспородных мышах обоего пола при внутрибрюшинном введении ($n = 72$, масса 18–20 г) и при пероральном введении ($n = 60$, масса 18–20 г).

Мыши были получены из филиала «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 на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123.

В эксперименте использовали соединение ГИЖ-290 (серия 300920), (2,6-диметиланилид(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты) в виде порошка.

Соединение ГИЖ-290 в виде суспензии на 1 % растворе крахмала вводили однократно в желудок мышам

обоего пола в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг. Следует отметить, что доза 5 г/кг соответствовала максимально возможному объёму (0,5 мл) для данного вида животных и максимально возможной концентрации ГИЖ-290 в суспензии (20 %), проходящей через зонд (18G×25 мм). Однократное внутрибрюшинное введение суспензии ГИЖ-290 самкам и самцам мышей осуществляли с использованием стерильных одноразовых шприцев и игл (0,6×25) в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг /кг [5, 6]. В качестве контрольного объекта использовали 1 % раствор крахмала, который вводили в максимально возможных объёмах для каждого из способов введения — 0,5 мл внутривенно и 1 мл внутривенно [7].

Общая продолжительность наблюдения за всеми экспериментальными и контрольными животными составляла 14 суток. Первые 8 часов после введения препарата каждое животное находилось в индивидуальной, прозрачной, пластиковой камере и было доступно для непрерывного визуального наблюдения. Так как соединение обладало противосудорожной активностью, в клинической картине можно было предположить превалирование нейротоксических эффектов над общесоматической токсичностью. Для регистрации нейротоксического действия ГИЖ-290 мышей осматривали два раза в день в течение всего 14-дневного периода наблюдения. Осмотр проводили в клетке, где оценивали следующие параметры — позы, признаки самотравмирования, конвульсии, тремор, аномальные движения, птоз. Осмотр на поверхности включал в себя оценку реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, изменение исследовательского поведения и двигательной реакции, интенсивность и характер двигательной активности, наличие неврологического дефицита (нарушение координации движений, тремор и судороги), эмоциональную напряжённость и груминг, частоту и глубину дыхания.

Через 8 часов все мыши перемещались в клетки группового содержания. В последующие сутки для выявления возможной гибели, а также для регистрации общего состояния и поведения животных клетки осматривались ежедневно утром и вечером. В течение эксперимента фиксировали массу тела животных и суточное потребление корма и воды. Массу тела животных определяли перед введением исследуемого соединения, первую неделю ежедневно, в дальнейшем — один раз в неделю. Суточное потребление корма и воды мышами фиксировали до введения соединения, в первые, седьмые и четырнадцатые сутки и определяли суммарно по группе (клетке) посредством взвешивания оставшегося в кормушке корма и определения объёма выпитой из поилки воды (накануне фиксировали исходные значения показателей массы, корма и объёма воды).

На 15-е сутки после однократного введения ГИЖ-290 или 1 % раствора крахмала животные опытных и контрольных групп были выведены из эксперимента,

способом дислокации шейных позвонков, в соответствии с ГОСТом [8–10]. После эвтаназии было проведено их патологоанатомическое вскрытие.

Нормальность распределения полученных данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий — с помощью критерия Левена. Если нормальность распределения отсутствовала или дисперсии выборок статистически различались, использовали непараметрические методы статистики. В случае независимых выборок сравнение проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Краскеллу–Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Сравнение зависимых выборок проводили с помощью критерия Фридмана с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. В случае использования непараметрических критериев результаты были представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей, в противном случае — в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

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

В результате наблюдений после однократного перорального и внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг (перорально) и 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг /кг (внутрибрюшинно) у мышей, независимо от способа введения, отмечалась схожая клиническая картина интоксикации [11]. Уже через 1–2 минуты у животных наблюдалось снижение двигательной активности. Видимые слизистые и кожа были бледными, дыхание — редким и судорожным. Через 2–8 минуты появлялись признаки выраженного нейротоксического действия: тремор, тонико-клонические судороги, вынужденное положение тела в пространстве с запрокидыванием головы и наличие рефлекса Штрауба. Фиксировали спонтанную двигательную гиперактивность, сопровождающуюся динамической атаксией, длительные нетипичные (скребущие) движения передними лапками и вращения тела во фронтальной плоскости. Некоторые мыши замирали на 5–10 минут в сидячем положении, опираясь на вытянутые передние лапы. Через 13–15 минут с момента введения ГИЖ-290 у большинства животных наблюдалось снижение двигательной активности, мыши лежали в камерах наблюдения на боку, животе или спине. Когда через 8 часов выживших животных перемещали в клетки группового содержания, часть мышей (независимо от дозы соединения) были активны и вокализировали при тактильном контакте, у остальных животных от-

мечали снижение двигательной активности, тремор, нарушение координации движения, рефлекс Штрауба.

Гибель животных отмечалась в течение первых суток (табл. 1–2).

Выжившие мыши на второй день после перорального введения ГИЖ-290 были активны и гиперактивны, слегка горбились и были взъерошены. В первую неделю гиперактивность сохранилась, многие из животных вздрагивали, вокализировали и кусались при взятии в руки. Остальные мыши со вторых – третьих суток и до окончания эксперимента были активны, дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек соответствовали норме.

После внутрибрюшинного введения нейротоксические эффекты были более выражены. Так, при взвешивании (стресс) у некоторых мышей наблюдали непрерывное ротационное движение, тремор и стереотипию в движении головой и конечностями. Вся отмеченная выше симптоматика сохранялась до конца всего периода наблюдения.

ГИЖ-290, обладает противосудорожным действием, а следовательно, оказывает влияние на нервные клетки, т. е. является потенциальным нейротоксином [4]. Отсюда нейротоксические проявления, наблюдаемые после его использования в дозах, многократно превышающих высшую эффективную дозу (10 мг/кг), не являются неожиданными.

Характерно, что у мышей с нейротоксическими проявлениями регистрировали резкое снижение массы тела. Однако следует отметить, что у большинства животных восстановление состояния наступало к концу первой недели.

Наблюдение за динамикой массы тела мышей после перорального введения соединения ГИЖ-290

в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг выявило значимые различия между экспериментальными и контрольной группами животных только в первые сутки у самок в дозах 2, 3 и 4 г/кг (табл. 3, рис. 1–2). В последующие дни наблюдения не наблюдалось значимых различий в показателях прироста массы тела контрольных и опытных групп.

Наблюдение за динамикой массы и прироста массы тела мышей после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-290 в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг/кг позволило установить значимые различия между контрольной и экспериментальными группами животных. Так в первую неделю и на 7-е сутки наблюдения мыши после введения ГИЖ-290 в дозах 300 и 500 мг/кг имели отрицательную динамику прироста массы тела из-за мышей, описанных выше. У данных животных отмечались выраженная неврологическая симптоматика, не позволяющая им потреблять корм и воду в необходимых количествах. Потеря массы у этих мышей через неделю после введения в среднем составила: у самок – 37 %, у самцов – 30 %. Выжившие животные в других группах: самки (550, 600 мг/кг) уже на четвёртый день, а самцы (600 и 650 мг/кг) со второго дня стали прибавлять в массе. Значимые различия в приросте экспериментальных групп с контролем имели место только в первые сутки (табл. 4, рис. 3–4).

При изучении острой токсичности соединения ГИЖ-290 на беспородных белых мышах обоего пола при пероральном и внутрибрюшинном введении были определены среднесмертельные дозы [12–14].

При пероральном введении у самок LD₅₀ составила 3,14 (2,39 – 4,13) г/кг; LD₁₆ – 1,94 (1,73 – 2,17) г/кг; LD₈₄ – 5,09 (4,55 – 5,69) г/кг. У самцов LD₅₀ составила 5,76 (3,13 – 10,59) г/кг; LD₁₆ – 2,27 (0,44 – 11,57) г/кг; LD₈₄ – 14,63 (2,84 – 75,31) г/кг.

Таблица 1

Острая токсичность препарата ГИЖ-290 при пероральном введении беспородным белым мышам

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза г/кг	Гибель	В группе		Доза г/кг	Гибель	В группе
1	2	1	6	1	2	1	6
2	3	3	6	2	3	1	6
3	4	4	6	3	4	2	6
4	5	5	6	4	5	3	6

Таблица 2

Острая токсичность препарата ГИЖ-290 при внутрибрюшинном введении беспородным белым мышам

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза мг/кг	Гибель	В группе		Доза мг/кг	Гибель	В группе
1	300	0	6	1	300	0	6
2	500	0	6	2	500	0	6
3	550	1	6	3	600	2	6
4	600	4	6	4	650	3	6
5	1000	5	6	5	1000	6	6

Таблица 3

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после перорального введения соединения ГИЖ-290

Группа	Пол	Фон	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %
		До введения	1-е сутки		7-е сутки		14-е сутки	
Контроль	♀	22,45 21,60 ÷ 23,20	22,60 21,60 ÷ 23,30	0,00* -0,44 ÷ 0,43	23,35* 23,00 ÷ 24,00	3,57* 3,45 ÷ 4,48	25,25* 23,60 ÷ 25,70	11,21* 10,78 ÷ 12,08
	♂	24,30 24,00 ÷ 25,30	24,25 23,60 ÷ 25,00	-0,99* -1,66 ÷ 1,22	27,95* 25,40 ÷ 29,00	13,32* 5,39 ÷ 13,83	30,65* 27,60 ÷ 31,70	25,36 14,52 ÷ 27,35
ГИЖ – 290 2000 мг/кг	♀	22,30 22,00 ÷ 24,20	22,00 21,50 ÷ 22,30	-2,27* -2,38 ÷ -0,89	23,40 23,00 ÷ 24,80	2,48 2,22 ÷ 5,88	23,60 23,50 ÷ 25,50	7,27* 6,33 ÷ 9,50
	♂	24,35 24,00 ÷ 24,80	24,30 24,30 ÷ 25,20	1,31 0,00 ÷ 1,61	27,90* 25,10 ÷ 28,10	13,31* 6,99 ÷ 14,81	31,20* 28,40 ÷ 31,20	25,81 21,83 ÷ 28,40
ГИЖ – 290 3000 мг/кг	♀	22,10 22,00 ÷ 22,80	21,10 ³ 21,00 ÷ 21,20	-4,55 ^{3*} -4,95 ÷ -3,64	23,30 ³ 22,80 ÷ 24,00	4,95 ³ 3,64 ÷ 9,09	24,60 ³ 24,50 ÷ 26,60	11,82 ³ 10,36 ÷ 20,91
	♂	23,90 22,80 ÷ 26,60	22,38 21,70 ÷ 22,70	-4,68 -16,24 ÷ -1,32	26,60 25,90 ÷ 26,60	14,16* 2,58 ÷ 16,67	29,70* 28,30 ÷ 32,80	30,26 21,03 ÷ 32,86
ГИЖ – 290 4000 мг/кг	♀	22,68 22,57 ÷ 22,83	22,40 ² 22,00 ÷ 22,80	-0,45 ^{2*} -1,35 ÷ 0,44	22,60 ² 21,10 ÷ 24,10	0,39 ² -5,38 ÷ 6,17	24,30 ² 23,30 ÷ 25,30	7,97 ² 4,48 ÷ 11,45
	♂	23,85 22,60 ÷ 24,70	21,95 21,25 ÷ 23,35	-1,23 -7,60 ÷ 0,01	25,15 25,00 ÷ 25,65	7,92 4,48 ÷ 14,24	28,60 27,55 ÷ 29,20	21,90 14,86 ÷ 30,46
ГИЖ – 290 5000 мг/кг	♀	22,85 21,80 ÷ 23,50	19,30 ¹	-7,66 ¹	20,10 ¹	-3,83 ¹	19,80 ¹	-5,26 ¹
	♂	24,05 22,60 ÷ 26,10	23,30 ³ 21,70 ÷ 23,40	-3,98 ^{3*} -11,74 ÷ -1,27	26,70 ³ 25,40 ÷ 27,10	12,39 ³ 2,65 ÷ 12,66	28,10 ³ 24,40 ÷ 28,30	7,96 ³ 6,44 ÷ 19,41

Примечания: Данные представлены в виде медианы и процентилей. Оценку значимости различий между выборочными средними осуществляли при условии, что статистическая совокупность включает не менее 4 наблюдений (числовых значений). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; ^{1, 2, 3} – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными; ^{0, 1, 2, 3} – число выживших животных.

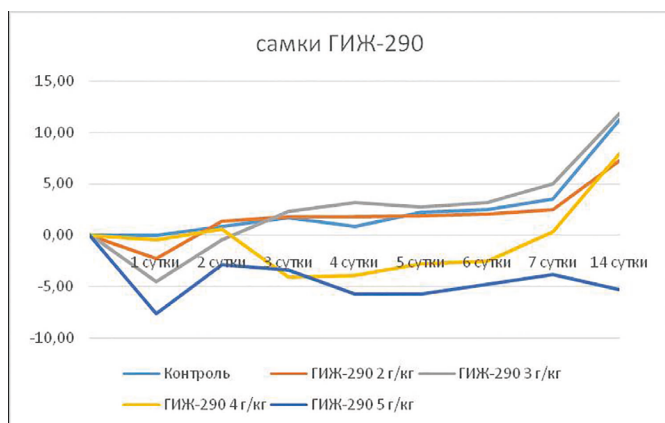


Рис. 1. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей при пероральном введении ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг

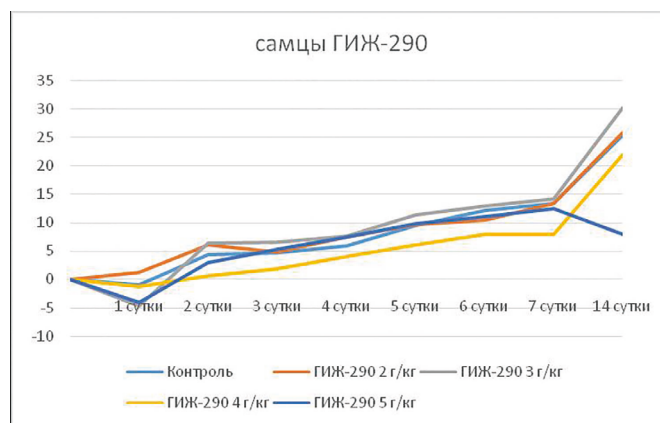


Рис. 2. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при пероральном введении ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг

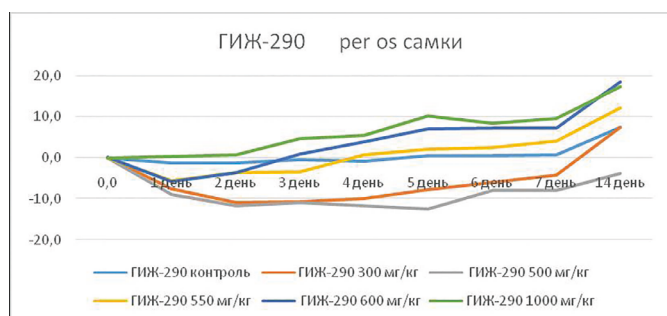


Рис. 3. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей при внутрибрюшинном введении ГИЖ-290 в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг/кг

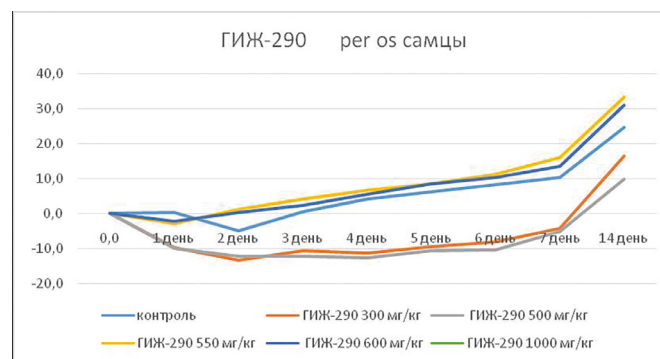


Рис. 4. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при внутрибрюшинном введении ГИЖ-290 в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг/кг

Таблица 4

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-290

Группа, пол животных	до введения препарата	1 сутки масса (г)	Прирост массы (%)	7 сутки масса (г)	Прирост массы (%)	14 сутки масса (г)	Прирост массы (%)
Контрольная, 0 мг/кг ♀	21,4±0,5	21,1±0,5	-1,3±0,9	21,6±1,1	0,8±3,5	23,0±1,3	7,4±4,7
ГИЖ-290 300 мг/кг ♀	21,7±0,3	20,0±0,4*	-7,6±1,2*	20,8±1,5	-4,2±6,9	23,3±1,3	7,3±5,4
ГИЖ-290 500 мг/кг ♀	21,9±0,5	19,9±0,5*	-8,9±1,4*	20,2±1,8	-7,9±8,0	21,0±1,8	-3,8±8,7
ГИЖ-290 550 мг/кг ♀	20,2±0,3	19,1±0,4**	-5,5±1,5*	21,1±0,5*	4,1±1,3	22,7±0,7*	12,2±1,8
ГИЖ-290 600 мг/кг ♀	20,7±0,3	19,5±0,2 ²	-5,8±4,82	22,3±1,0 ²	7,2±0,22	24,6±1,6 ²	18,4±2,92
ГИЖ-290 1000 мг/кг ♀	22,2±0,6	23,9 ¹	0,4 ¹	26,1 ¹	9,7 ¹	27,9 ¹	17,2 ¹
Контрольная, 0 мг/кг ♂	23,5±0,4	23,5±0,5	0,3±0,8	25,8±0,7*	10,2±2,4	29,2±0,9*	24,6±3,8
ГИЖ-290 300 мг/кг ♂	21,6±0,2*	19,5±0,3**	-9,8±0,8*	20,7±1,6*	-4,2±7,9	25,1±1,3	16,4±7,1
ГИЖ-290 500 мг/кг ♂	22,3±0,5	20,1±0,6**	-10,1±1,5*	21,3±1,9*	-5,4±7,2	24,7±2,8	9,8±11,3
ГИЖ-290 600 мг/кг ♂	19,0±0,1*	18,7±0,54*	-2,2±2,5	21,7±0,84*	13,5±4,2	25,0±1,24*	30,9±5,9
ГИЖ-290 650 мг/кг ♂	20,3±0,2*	19,4±0,63*	-2,9±2,5	23,1±0,3 ³	15,9±0,4	26,6±1,0 ³	33,2±3,6
ГИЖ-290 1000 мг/кг ♂	21,3±0,2*	—	—	—	—	—	—

Примечания: Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки. Оценку значимости различий между выборочными средними осуществляли при условии, что статистическая совокупность включает не менее 4 наблюдений (числовых значений). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными; ^{0, 1, 2, 3, 4} – число выживших животных.

При внутрибрюшинном введении у самок LD₅₀ составила 691,0 (465,5 – 545,1) мг/кг; LD₁₆ – 503,7 (465,5 – 545,1) мг/кг; LD₈₄ – 947,8 (875,9 – 1025,7) мг/кг. У самцов LD₅₀ составила 655,2 (581,3 – 738,5) мг/кг; LD₁₆ – 561,1 (559,2 – 569,1) мг/кг; LD₈₄ – 761,0 (754,4 – 767,7) мг/кг.

Заключение

Результаты, полученные при пероральном и внутрибрюшинном введении соединения ГИЖ-290, определяют его принадлежность к 4 классу токсичности – «малотоксичные вещества» (по классификации Сидорова К.К., 1973 г.). В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 соединение ГИЖ-290 следует отнести к

3 классу опасности для перорального способа введения [14, 15].

Соединение ГИЖ-290 в дозах, превышающих высшую фармакологическую дозу в 30 и более раз, обладает выраженным нейротоксическим действием и вызывает гибель мышей. Наличие нейротоксических эффектов следует учесть при планировании дизайна исследования хронической токсичности и специфических видов токсичности соединения ГИЖ-290.

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

Алексеева Светлана Витальевна
 Автор, ответственный за переписку
 e-mail: alexeeva.sv@mail.ru
 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.
 Corresponding author
 e-mail: alexeeva.sv@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
 SPIN code: 8985-3418
 Senior Research Officer of laboratory of drug toxicologist 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

Мирошкина Ирина Александровна
 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.
 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

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

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

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

Литература / References

1. Жмуренко Л.А., Литвинова С.А., Мокров Г.В. и др. Синтез, противосудорожная и ноотропная активность производных 4-фенилпирролидона // *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(5):20-27. [Zhmorenko LA, Litvinova SA, Mokrov GV et al. Synthesis of 4-phenylpyrrolidone derivatives with anticonvulsant and nootropic activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(5):20–27. (In Russ).]
2. Ковалёв И.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(6):13–18. [Kovalev IG, Voronina TA, Litvinova SA et al. Comparison of the anticonvulsant and mnemotropic properties of new derivatives of 4-phenylpyrrolidone, levetiracetam, and piracetam in outbred mice and rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(6):13–18. (In Russ).]
3. Ковалев И.Г. Поиск соединений с противосудорожной активностью среди новых производных 4-фенилпирролидона и кумарина и изучение их нейрхимических механизмов действия. Автореферат. 2017. [Kovalev IG. Poisk soedinenij s protivosudorozhnoj aktivnost'yu sredi novyh proizvodnyh 4-fenilpirrolidona i kumarina i izuchenie ih nejrohimicheskikh mekhanizmov dejstviya. Avtoreferat. 2017. (In Russ).]. https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1454/Dissertaciya_Kovalev_I.G.pdf
4. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Шекунова Е.В. Методические подходы к оценке нейротоксичности фармакологических веществ. Вестник НЦЭСМП. 2017;7(2):111–116. [Makarova MN, Makarov VG, Shekunova EV. Methodological approaches to the assessment of pharmaceutical substances neurotoxicity. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):111–116. (In Russ).]
5. Проблемы нормы в токсикологии / Под ред. проф. И.М. Трахтенберга. – М.: «Медицина»; 1991. 203 с. [Problemy normy v toksikologii / Ed by Prof. IM Trachtenberg. Moscow: Medicine; 1991. (In Russ).]
6. 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.15-19. [Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie ostroji toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).]
7. ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур, Рекомендациями по эвтаназии экспериментальных животных. – М.: 1997. [GOST 33215-2014 Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the equipment of premises and the organization of procedures, Recommendations for the euthanasia of experimental animals. Moscow: 1997. (In Russ).]
8. Close B, Banister K, Baumans V et al. Recommendations for euthanasia of laboratory animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim*. 1996;30(4):293–316. DOI: 10.1258/002367796780739871
9. Приложением № 4 «Порядок проведения эвтаназии (умерщвления животного)» к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных приказа Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755. [Appendix No. 4 "Procedure for euthanasia (killing of an animal)" to the Rules for carrying out work using experimental animals of the Order of the Ministry of Health of the USSR of 12.08.1977. No. 755. (In Russ).]
10. Close B, Banister K, Baumans V et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim*. 1997;31(1):1-32. DOI: 10.1258/002367797780600297.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Изучение «острой» токсичности. Изучение «хронической» токсичности. – М.: Медицина; 2005; 41-54. [Guideline for Experimental (Preclinical) Studying of New Pharmacological Substances. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya farmakologicheskikh veshchestv. Izuchenie «ostroj» toksichnosti. Izuchenie «hronicheskoi» toksichnosti. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).]
12. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. – М.: Медицина; 2009. [Krasovsky GN, Rakhmanin YuA, Egorova NA. Ekstrapolyaciya toksikologicheskikh dannyh s zhivotnyh na cheloveka. Moscow: Medicine; 2009;53(5):20–27. (In Russ).]
13. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910
14. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. М.: МЗ России, ФК; 1992. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992. (In Russ).]
15. Беленький М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kii M.B. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. Leningrad: Medgiz; 1963. (In Russ).]