

Изучение острой токсичности ГИЖ-298 на беспородных белых мышах при пероральном введении

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

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Оценка острой токсичности — обязательный этап доклинического исследования безопасности лекарственных средств и фармацевтических субстанций. Целью настоящего исследования было определение параметров острой токсичности субстанции ГИЖ-298. *Методы.* ГИЖ-298 вводили однократно перорально аутбредным мышам обоего пола в дозах 350–550 мг/кг. Контрольные мыши получали в тех же условиях 0,5 мл 1 % раствора крахмала. В ходе эксперимента наблюдали за гибелью животных, признаками интоксикации, регистрировали клиническую картину. Патологоанатомическое вскрытие павших мышей проводили по мере их гибели. Выживших мышей вскрывали спустя 14 суток от начала эксперимента, сразу после их эвтаназии. *Результаты.* Определены среднесмертельные дозы субстанции ГИЖ-298 при пероральном введении мышам: LD₅₀ у самок составила 356 мг/кг, LD₅₀ у самцов — 438 мг/кг. *Заключение.* Соединение ГИЖ-298 при пероральном введении по классификации Сидорова К.К. (1973 г.) является умеренно токсичным веществом и может быть отнесено к 3 классу токсичности, а в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 — к 3 классу опасности.

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

Для цитирования:

Сорокина А. В., Алексеева С. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Качалов К. С., Захаров А. Д., Алексеев И. В., Дурнев А. Д. Изучение острой токсичности ГИЖ-298 на беспородных белых мышах при пероральном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2023;(1):51–57. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-51-57>

Поступила: 21 февраля 2023 г. **Принята:** 26 февраля 2023 г. **Опубликована:** 24 марта 2023 г.

Study of acute toxicity of GIZh-298

Sorokina AV, Alekseeva SV, Miroshkina IA, Volkova AV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseev IV, Durnev AD

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. *Relevance.* Assay of acute toxicity is a mandatory step in a preclinical safety study of medicines and pharmaceutical substances. *The purpose of* this study was to determine the parameters of acute toxicity of the substance GIZH-298. *Methods.* GIZH-298 was administered once orally to outbred mice of both sexes at doses of 350–550 mg/kg. Control mice received 0.5 ml of 1 % starch solution under the same conditions. During the experiment, the death of animals, signs of intoxication were observed, and the clinical picture was recorded. Pathological anatomical autopsy of the dead mice was performed as they died. Surviving mice were autopsied 14 days after the start of the experiment, immediately after their euthanasia. *Results.* The average lethal doses of the GIZh-298 substance when administered orally to mice were determined: LD₅₀ in females was 356 mg/kg, LD₅₀ in males was 438 mg/kg. *Conclusion.* Compound GIZH-298 for oral administration according to the classification of Sidorov K.K. (1973) is a moderately toxic substance and can be assigned to the 3rd class of toxicity, and in accordance with GOST 12.1.007-76 — to the 3rd hazard class.

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

For citations:

Sorokina AV, Alekseeva SV, Miroshkina IA, Volkova AV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseev IV, Durnev AD. Study of acute toxicity of GIZh-298. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2023;(1):51–57. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-51-57>

Received: February 21, 2023. **Accepted:** February 26, 2023. **Published:** March 24, 2023.

Введение / Introduction

Необходимым этапом доклинического исследования безопасности новых лекарственных средств является определение параметров токсичности.

В ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова» разработан ряд соединений с противосудорожными свойствами. В частности, соединение под шифром ГИЖ-298 продемонстрировало психотропную и противосудорожную активность в ряде экспериментальных тестов, в том числе и в тесте максимального электрошока, а также высокий терапевтический индекс. Показано, что ГИЖ-298 по противосудорожной активности значительно превосходит вальпроевую кислоту и топирамат [1].

В основе механизма действия соединения ГИЖ-298 лежит его способность увеличивать уровень норадре-

налина в стриатуме мозга крыс, сниженный максимальным электрошоком. С другой стороны, ГИЖ-298 способствует ослаблению функциональной активности дофаминергической системы, увеличенной максимальным электрошоком в данной структуре [2].

В задачу настоящего исследования входило определение среднесмертельной дозы ГИЖ-298 при его пероральном введении мышам, выявление диапазона переносимых и токсических доз, а также оценка сроков и скорости развития интоксикации и гибели мышей с подробным описанием наблюдаемой клинической картины.

Материалы и методы / Materials and Methods

В остром эксперименте была использована субстанция ГИЖ-298 (О-2-морфолиноэтил, оксим 4-бен-

зоилпиридина оксалат), серия 150319. Суспензию готовили *ex tempore* дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала.

Исследование было проведено на 48 аутбредных мышах обоего пола (в соотношении 1:1) массой 18–20 г.

Мыши 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 рандомизированы в опытные и контрольные группы после предварительного 5-дневного карантина и осмотра, исключающего попадание в эксперимент больных и травмированных животных. Группы были сформированы 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 $\pm 10\%$).

Объект исследования — суспензию субстанции ГИЖ-298 вводили однократно перорально в дозах 350, 400, 450, 500 и 550 мг/кг. В качестве контрольного объекта использовали 1 % раствор крахмала, который вводили мышам перорально в объёме 0,5 мл [4–6].

За животными опытных и контрольных групп наблюдали в течение 14 суток. Первые 8 часов после введения препарата каждая мышь находилась в индивидуальной пластиковой камере под непрерывным наблюдением. Затем животных помещали в клетки группового содержания. Экспериментальных мышей осматривали ежедневно утром и вечером с целью выявления возможной гибели, а также описания общего состояния и особенностей поведения. Фиксировали: угнетение или активизацию исследовательского поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие неврологического дефицита (нарушение координации движений, тремор и судороги), реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, эмоциональную напряжённость и груминг, наличие рефлексов (корнеального, ушного и Штрауба), частоту и глубину дыхания, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожных покровов, видимых слизистых оболочек [4].

Как рекомендовано в отечественных регулирующих документах [5, 6], в первую неделю наблюдения мышей взвешивали ежедневно, со второй недели и до окончания эксперимента — еженедельно. Массу тела животных определяли с помощью электронных весов SPU 601 (ОНАУС Corp., США). 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 всех выживших к окончанию эксперимента животных проводили на 15-е сутки после введения суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала.

Статистическая обработка результатов исследования острой токсичности осуществлялась согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7].

В условиях значительного отклонения выборок от нормального распределения и негомогенности дисперсий были использованы непараметрические методы статистики. Для сравнения зависимых выборок — непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных сравнений по Фридману с последующей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу; для сравнения независимых выборок — непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну.

В случае использования непараметрических критериев результаты были представлены в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей, в противном случае в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считались 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 и их обсуждение/Results and discussion

В ходе эксперимента регистрировали гибель всех мышей после перорального введения ГИЖ-298 в дозе 550 мг/кг и части животных после введения соединения в дозах 350, 400, 450 и 500 мг/кг (табл. 1).

Клиническая картина интоксикации при пероральном введении ГИЖ-298 мало отличалась от таковой, наблюдаемой при его внутрибрюшинном

Таблица 1

Показатели смертности беспородных белых мышей после перорального введения соединения ГИЖ-298

Table 1

Mortality rates of mongrel white mice with oral administration of the compound GIZH-298

№	Самки			№	Самцы		
	доза, мг/кг	гибель	в группе		доза, мг/кг	гибель	в группе
1	350	3	6	1	400	2	6
2	450	5	6	2	500	4	6
3	550	6	6	3	550	6	6

введении [8]. Первые минуты после введения соединения мыши были активны, затем через 2–7 мин у животных отмечалось ухудшение состояния, с появлением тонико-клонических судорог, с периодической регистрацией рефлекса Штрауба (рис. 1). В этот же период наблюдения у большинства мышей фиксировали вынужденное положение тела в пространстве с запрокидыванием головы, у некоторых особей была отмечена стереотипия в виде «плавающих» движений. Через 20–30 мин с момента введения ГИЖ-298 у большинства животных наблюдалось снижение двигательной активности, мыши сидели или лежали в боковом положении. Видимые слизистые и кожа были бледными, дыхание — редким и судорожным.

Когда через 8 ч выживших животных перемещали в клетки группового содержания, диапазон двигательной активности варьировал от гиперактивности до полного её отсутствия, независимо от дозы вводимого соединения. У большинства выживших мышей, которые могли двигаться, фиксировали нарушение координации движений и рефлекс Штрауба. Мыши горбились, шерсть была взъерошена, дыхание было редким и глубоким.

Гибель животных наблюдалась в течение первых трёх суток. Первые двое суток у животных отмечалось снижение двигательной активности, у части мышей был выражен тремор и нарушение координации движений. Животные горбились, их шерсть была взъерошена, дыхание было редким и поверхностным. На третьи сутки состояние мышей постепенно улучшалось, а двигательная активность становилась видотипичной. К окончанию эксперимента такие показатели, как дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, а также внешний вид шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек не отличались от таковых у контрольных мышей.

У контрольных мышей сразу после перорального введения 1 % раствора крахмала в объёме, соответствующем максимально допустимому, не наблюдалось снижения двигательной активности. Через 2–3 мин у большинства мышей наблюдали активный груминг. Состояние шерсти, кожи и видимых слизистых оболочек, а также реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Не отмечено нарушений ушного и корнеального рефлексов и рефлекса Штрауба. В течение первых суток наблюдения состояние мышей не изменялось — животные оставались активными, охотно потребляли корм, пили воду. В дальнейшем в течение 14-дневного наблюдения за мышами контрольной группы нарушений рефлексов и других отклонений в состоянии не установлено.

На основании полученных результатов были определены среднесмертельные дозы изученного соединения при его пероральном введении.

У самок аутбредных мышей среднесмертельные дозы соединения ГИЖ-298 при пероральном введении составили:

LD_{16} — 290 (274 – 307) мг/кг;

LD_{50} — 356 (283 – 448) мг/кг;

LD_{84} — 436 (412 – 461) мг/кг.

У самцов аутбредных мышей среднесмертельные дозы соединения ГИЖ-298 при пероральном введении составили:

LD_{16} — 369 (360 – 378) мг/кг;

LD_{50} — 438 (382 – 503) мг/кг;

LD_{84} — 521 (508 – 534) мг/кг.

Установлено, что у аутбредных мышей нет выраженных половых различий в реакциях на пероральное введение ГИЖ-298.



Рис. 1. Самки № 1 и 2 через 5 мин после перорального введения ГИЖ-298 в дозе 450 мг/кг
Fig. 1. Females No. 1 and 2 5 min after oral administration of GIZH-298 at dose of 450 mg/kg

Динамика массы. Установлены значимые различия между показателями динамики массы тела мышей после перорального введения соединения ГИЖ-298 в дозах 350, 400, 450 и 500 мг/кг и контрольными мышами (рис. 2 и 3, табл. 2). Наблюдения за динамикой массы мышей, которым вводили соединение в дозе 550 мг/кг, не осуществляли из-за гибели животных в первые сутки эксперимента.

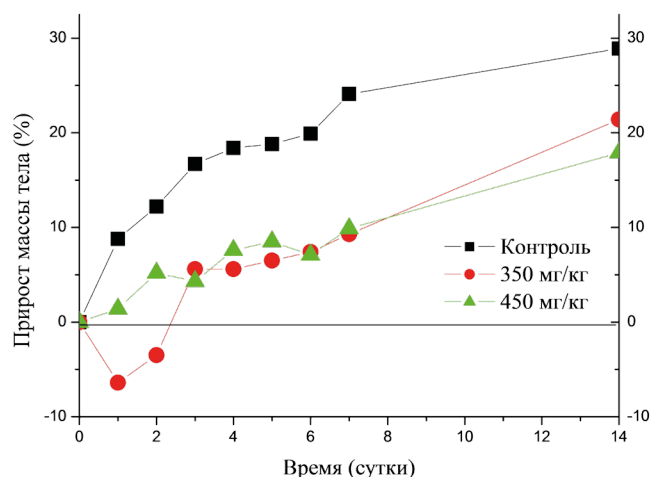


Рис. 2. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей после перорального введения ГИЖ-298 в дозах 350 и 450 мг/кг

Fig. 2. Dynamics of body weight gain (%) in female mice after oral administration of GIZH-298 at doses of 350 and 450 mg/kg

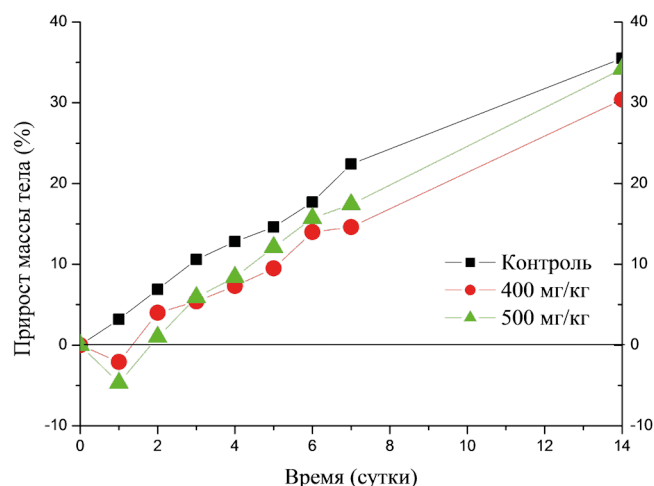


Рис. 3. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при пероральном введении соединения ГИЖ-298 в дозах 400 и 500 мг/кг

Fig. 3. Dynamics of body weight gain (%) in male mice after oral administration of the compound GIZH-298 at doses of 400 and 500 mg/kg

В результате в течение всего двухнедельного периода не было установлено дозозависимой реакции на динамику массы мышей экспериментальных групп. Следует отметить, что отрицательная динамика прироста массы отмечалась только в первые сутки. К окончанию первой недели наблюдения значимые различия с контролем имели место у самок во всех экс-

Таблица 2

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после перорального введения соединения ГИЖ-298

Table 2

Dynamics of weight and its gain in male and female mice within two weeks after oral administration of the compound GIZH-298

Группа, пол животных	До введения соединения	1-е сутки масса (г)	Прирост массы (%)	7-е сутки масса (г)	Прирост массы (%)	14-е сутки масса (г)	Прирост массы (%)
Контрольная, 0 мг/кг ♀	20,2 19,0÷20,6	22,3* 21,8÷22,7	8,8 7,4÷15,8	25,0* 24,7÷25,3	24,1 18,8÷31,6	25,6* 25,3÷26,8	28,9 25,7÷33,2
ГИЖ-298 350 мг/кг ♀	20,8 20,4÷21,5	19,3 16,7÷22,5	-6,4 -16,7÷2,0	23,5 20,2÷26,3	9,3 3,1÷16,9	26,1 21,6÷27,6	21,4* 10,2÷22,7
ГИЖ-298 450 мг/кг ♀	21,1 20,3÷21,2	21,5 21,5÷21,5	1,4 1,4÷1,4	23,3 23,3÷23,3	9,9 9,9÷9,9	25,0 25,0÷25,0	17,9 17,9÷17,9
Контрольная, 0 мг/кг ♂	22,1 21,1÷22,5	22,6* 22,2÷23,3	3,2 2,2÷4,0	26,8* 26,1÷27,9	22,4 18,2÷24,1	30,0* 29,7÷30,8	35,5 33,3÷40,8
ГИЖ-298 400 мг/кг ♂	23,2 21,8÷23,8	22,1 20,7÷24,3	-2,1 -10,9÷2,1	27,0 25,8÷29,8	14,6 10,3÷25,5	30,9 28,6÷33,5	30,4 23,0÷40,2
ГИЖ-298 500 мг/кг ♂	22,5 21,8÷24,2	22,78 21,1÷24,4	-4,7 -9,1÷-0,4	28,0 27,1÷28,9	17,4 16,8÷18,0	32,0 31,1÷32,9	34,2 34,1÷34,3

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

Notes: * — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to the control group of animals; • — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to the initial data.

периментальных группах и у самцов, которым ввели ГИЖ-298 в дозе 400 мг/кг. К окончанию эксперимента значимые различия с контролем сохранялись только у самок экспериментальных групп.

Потребление корма и воды. Наблюдение за потреблением корма и воды позволило установить значимые различия между экспериментальными группами животных после перорального введения соединения ГИЖ-298 в дозах 350, 400, 450, 500 и 550 мг/кг и животными контрольных групп (табл. 3). Следует отметить, что хотя колебания показателей потребления и были статистически значимыми, но они не имели закономерного характера. Показатели потребления корма и воды мышами после введения соединения в дозе 550 мг/кг не представлены в таблице из-за гибели животных в первые двое суток.

Результаты патологоанатомического вскрытия мыш, павших в ходе эксперимента. В ходе изучения острой токсичности ГИЖ-298 при его пероральном введении пали 14 самок, получавших соединение в дозах 350 (3 самки), 450 (5 самок) и 550 (6 самок) мг/кг, и 12 самцов, получавших ГИЖ-298 в дозах 400 (2 самца), 500 (4 самца) и 550 (6 самцов) мг/кг. Гибель части экспериментальных мышей наступала в течение нескольких минут (от 5 до 30 минут) после перорального введения. Часть экспериментальных мышей пало в более поздние сроки после введения ГИЖ-298 (к концу первых, вторых и даже третьих суток). Картина, обнаруженная при проведении патологоанатомического вскрытия всех павших животных, была во многом схожей.

Наружный осмотр трупов павших мышей позволил установить удовлетворительную упитанность и правильное телосложение животных, павших в ранние сроки эксперимента. С увеличением срока гибели экспериментальных мышей менялась и упитанность животных в сторону понижения. А также менялось состояние шерстного покрова — шерсть павших в более поздние сроки мышей была сильно взъерошенной. Кожа была синюшной, повреждений не имела. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктивы были синюшными. Инъекция видимых 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.

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 тёмной 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 мыш, выживших в ходе эксперимента. В ходе эксперимента выжили 21 самка и 21 самец из эксперименталь-

Таблица 3

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

Table 3

Estimation of daily water and food intake in mice for two weeks after oral administration of GIZH-298

Группа, пол животных	Корм, г				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 ♀	5,5 5,2÷5,7	4,4 [*] 4,3÷4,4	3,7 [*] 3,6÷3,7	4,0 [*] 3,9÷4,1	5,0 4,7÷5,1	3,3 [*] 3,3÷3,4	4,2 [*] 4,1÷4,2	3,3 [*] 3,3÷3,4
ГИЖ-298 350 мг/кг ♀	5,5 5,4÷5,6	3,5 [*] 3,0÷4,0	6,0 [*] 5,2÷6,8	5,2 [*] 4,3÷5,5	6,6 [*] 6,5÷6,8	1,2 [*] 1,1÷1,4	3,4 [*] 2,9÷3,8	6,9 [*] 5,7÷7,3
ГИЖ-298 450 мг/кг ♀	5,7 5,5÷5,7	5,0 5,0÷5,0	8,0 8,0÷8,0	6,0 6,0÷6,0	6,7 [*] 6,4÷6,7	2,0 2,0÷2,0	5,0 5,0÷5,0	5,0 5,0÷5,0
Контрольная, 0 мг/кг ♂	5,9 5,6÷6,0	6,0 [*] 5,9÷6,2	6,6 [*] 6,5÷6,9	7,2 [*] 7,1÷7,4	6,7 [*] 6,4÷6,8	5,0 [*] 4,9÷5,1	8,3 [*] 8,1÷8,6	8,4 [*] 8,3÷8,6
ГИЖ-298, 400 мг/кг ♂	7,4 [*] 7,0÷7,6	3,5 [*] 3,3÷3,9	8,5 [*] 8,1÷9,4	11,2 [*] 10,4÷12,1	3,4 [*] 3,2÷3,5	2,5 [*] 2,3÷2,8	8,5 8,1÷9,4	7,5 6,9÷8,1
ГИЖ-298, 500 мг/кг ♂	7,9 [*] 7,7÷8,5	5,5 5,1÷5,9	11,0 10,6÷11,4	9,0 8,7÷9,3	6,6 6,4÷7,1	1,5 1,4÷1,6	5,0 4,8÷5,2	10,0 9,7÷10,3

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

Notes: * — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to the control group of animals; ^{*} — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to the initial data.

ных групп. Морфологическая картина, обнаруженная после эвтаназии и патологоанатомического вскрытия всех выживших к 14-м суткам экспериментальных мышей, а также контрольных мышей (6 самок и 6 самцов), 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/Conclusion

В результате изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298 на аутбредных мышах обоего пола при пероральном введении в дозах 350, 400, 450, 500 и 550 мг/кг определены среднесмертельные дозы. В опытах на мышах у самок LD_{50} составила 356 (283 – 448) мг/кг, LD_{16} – 290 (274 – 307) мг/кг, LD_{84} – 436 (412 – 461) мг/кг. У самцов LD_{50} составила 438 (382 – 503) мг/кг, LD_{16} – 369 (360 – 378) мг/кг, LD_{84} – 521 (508 – 534) мг/кг.

Исходя из полученных данных, соединение ГИЖ-298 при пероральном введении по классификации *Сидорова К.К.* (1973 г.) является умеренно токсичным веществом и может быть отнесено к 3 классу токсичности, а в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 – к 3 классу опасности.

Исследование выполнено в рамках темы 122020100334-2 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сорокина Александра Валериановна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex54.sorokina@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Sorokina Alexandra V.

Corresponding author

e-mail: alex54.sorokina@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

PhD, Cand. Sci. Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Алексеева Светлана Витальевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-6997>

SPIN-код: 8985-3418

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

Alekseeva Svetlana V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-6997>

SPIN code: 8985-3418

Senior Researcher at the Laboratory of Drug Toxicology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Мирошкина Ирина Александровна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

SPIN-код: 4697-7938

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

Miroshkina Irina A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

SPIN code: 4697-7938

Researcher scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Волкова Анна Валерьевна

с. н. с. лаборатории психофармакологии

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Volkova Anna V.

Senior researcher of the laboratory of psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Качалов Кирилл Сергеевич

SPIN-код: 2992-6789

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

Kachalov Kirill S.

SPIN code: 2992-6789

Junior researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Захаров Алексей Дмитриевич

SPIN-код: 9013-6228

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

Zakharov Aleksey D.

SPIN code: 9013-6228

Junior researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Алексеев Иван Владимирович

SPIN-код: 9757-6210

инженер лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Alekseev Ivan V.

SPIN code: 9757-6210

engineer of the laboratory of pharmacology of Mutagenesis FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Дурнев Андрей ДмитриевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

SPIN-код: 8426-0380

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией лекарственной токсикологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Durnev Andrey D.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

SPIN code: 8426-0380

Dr. Sci (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Гайдуков И. О., Литвинова С. А., Воронина Т. А., и др. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилипридина (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*. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 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., Кудрин В.С., Воронина Т.А. 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, Kudrin VS, Voronina TA. 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. L.: Medgiz; 1963. (In Russ).].

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 bezopasnosti 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).].

8. 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):47–53. [Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zabolodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV. Study of acute toxicity of GIZH-298. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(4):47–53. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-47-53.