

Исследование острой токсичности нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на мышах

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

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Исследование острой токсичности является общепринятой процедурой доклинического исследования безопасности потенциальных средств. **Целью** настоящего исследования явилось изучение острой токсичности соединения ГИЖ-272, нового производного оксима дибензофурана, обладающего противоишемическим и противосудорожным действием. **Методы.** Соединение вводили мышам внутривентриально и перорально однократно. В течение 14 дней проводили наблюдение за состоянием животных, фиксировали клинические проявления интоксикации, регистрировали изменения в динамике массы тела и её прироста. **Результаты.** Установлено, что исследуемое соединение в максимальных дозах не приводит к гибели мышей. Поэтому полученные данные по классификации Сидорова К.К. (1973 г.), позволяют отнести ГИЖ-272 к 5 классу токсичности — «практически нетоксичное вещество». В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 соединение ГИЖ-272 относится к 4 классу опасности (вещество малоопасное) для перорального способа введения.

Ключевые слова: ГИЖ-272; острая токсичность; пероральное и внутривентриальное введение; мыши

Для цитирования:

Алексеева С. В., Сорокина А. В., Волкова А. В., Мирошкина И. А., Качалов К. С., Алексеев И. В., Захаров А. Д., Дурнев А. Д. Исследование острой токсичности нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на мышах. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):63–69. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-63-69>

Поступила: 02.10.2023. В доработанном виде: 11.11.2023. Принята к печати: 07.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Acute toxicity study of a new dibenzofuran oxime derivative GIZH-272 in mice

© Svetlana V. Alekseeva, Alexandra V. Sorokina, Anna V. Volkova, Irina A. Miroshkina, Kirill S. Kachalov, Ivan V. Alekseev, Aleksey D. Zakharov, Andrei D. Durnev

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Acute toxicity testing is a common procedure for preclinical safety testing of potential agents. **The purpose** of this study was to study the acute toxicity of the compound GIZH-272, a new dibenzofuran oxime derivative with anti-ischemic and anticonvulsant effects. **Methods.** The compound was administered to mice intraperitoneally and orally once. Within 14 days, the condition of the animals was monitored, clinical manifestations of intoxication were recorded, and changes in the dynamics of body weight and its growth were recorded. **Results.** It was found that the test compound at maximum doses did not lead to the death of mice. Therefore, the data obtained according to the classification of Sidorov K.K. (1973), make it possible to attribute GIZH-272 to the 5th class of toxicity — "practically non-toxic substance". In accordance with GOST 12.1.007-76, the GIZH-272 compound belongs to the 4th hazard class (low-hazard substance) for oral administration.

Keywords: GIZH-272; acute toxicity; oral and intraperitoneal administration; mice

For citations:

Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, Miroshkina IA, Kachalov KS, Alekseev IV, Zakharov AD, Durnev AD. Acute toxicity study of a new dibenzofuran oxime derivative GIZH-272 in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):63–69. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-63-69>

Received: 02.10.2023. Revision received: 11.11.2023. Accepted: 07.12.2023. Published: 30.12.2023.

Введение / Introduction

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в течение многих лет ведётся активная разработка оригинальных дибензофурановых производных, обладающих противосудорожной и противоишемической активностью [1]. Одним из перспективных соединений в этом ряду является ГИЖ-272 — (О-(4-циннамоил) оксим-3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2H)-она, фармакологическая ценность которого заключается не только в выраженном противосудорожном эффекте, но и в наличии противоишемической, противогипоксической и цереброваскулярной активности [2]. Широкий спектр фармакологических эффектов ГИЖ-272 предполагает дальнейшее его исследование как средства для лечения эпилепсии, пароксизмальных состояний, неврологических и когнитивных нарушений [1–3].

Обязательным этапом доклинического исследования является оценка и доказательства безопасности потенциальных лекарственных средств. Проведение токсикологических исследований в полном объёме является гарантией безопасности для дальнейших клинических испытаний [4–6].

Цель исследования / The purpose of the study

Целью настоящего исследования явилась оценка острой токсичности соединения ГИЖ-272.

Задачи исследования — определить среднелетальные дозы при однократном внутривентриальном и пероральном введении мышам, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели мышей с подробным описанием наблюдаемой клинической картины, определить класс токсичности субстанции ГИЖ-272 [4].

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование острой токсичности было проведено на аутбредных мышах обоего пола ($n = 120$, масса 18–20 г) при внутрибрюшинном и пероральном введении.

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 ФГБУН «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (в 2023 году реорганизован в ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»).

В эксперименте использовали субстанцию ГИЖ-272 (серия 140722), (О-(4-циннамоил) оксим-3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-он) в виде порошка белого цвета. Данное соединение было синтезировано в отделе химии лекарственных средств ФГБУН «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» под руководством член-корр. РАН Гудашевой Т.А.

Суспензию для введения готовили *ex tempore* дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала, вводя перорально однократно в дозах 1, 2, 4 и 6 г/кг. Доза 6 г/кг достигалась при введении максимально возможного объёма (0,5 мл) перорального введения для мышей и максимально возможной концентрации ГИЖ-272 в суспензии (24 %), проходящей через зонд (18G×25 мм).

Однократное внутрибрюшинное введение суспензии ГИЖ-272 самкам и самцам мышей осуществляли с использованием стерильных одноразовых шприцев и игл (0,6×25) в дозах 0,5; 1, 2 и 3 г/кг, причём доза 3 г/кг достигалась при использовании предельно допустимого объёма (1 мл) и концентрации (6 %) при данном способе введения мышам [5].

В контроле использовали 1 % раствор крахмала, который вводили в максимально возможных объёмах для каждого из способов введения — 0,5 мл внутривентрально и 1 мл внутрибрюшинно [6, 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. Через 8 часов все мыши перемещались в клетки группового содержания. В последующие сутки ежедневно проводили осмотр утром и вечером для выявления возможной гибели, а также для регистрации общего состояния и поведения животных. При осмотре в клетке, 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.

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 — на 7- и 14-е дни эксперимента.

На 15-е сутки после однократного введения ГИЖ-272 или 1 % раствора крахмала животные опытных и контрольных групп были выведены из эксперимента, способом дислокации шейных позвонков, в соответствии с ГОСТом [8–9]. 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 и нижнего и верхнего квартилей, в противном случае — в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [7].

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 / Results and discussion

Было установлено, что ГИЖ-272 при однократном пероральном и внутрибрюшинном введении в дозах 1, 2, 4 и 6 г/кг (перорально) и 0,5; 1, 2 и 3 г/кг (внутрибрюшинно) не вызывает гибели животных.

В результате наблюдений регистрировалась сходная клиническая картина, однако отмеченные во время эксперимента токсические эффекты имели разную степень выраженности, что объясняется различием в биодоступности соединений при парентеральном и пероральном способах введения. Так, снижение двигательной активности отмечалось через 1–2 (в/бр) и 4–5 (*per os*) минуты после введения ГИЖ-272, мыши лежа-

ли (в/бр) или сидели сгорбившись (*per os*), периодически вытягивали задние лапы и хвост. Дыхание было частое и поверхностное. Видимые слизистые и кожные покровы были бледными. Следует отметить, что у мышей, получивших ГИЖ-272 в малых дозах 0,5 г/кг (в/бр) и 1 г/кг (*per os*), периодически появлялся кратковременный тремор. Восстановление двигательной активности при внутрибрюшинном введении регистрировали через 6–7 часов, при пероральном введении через 6–10 минут. Когда через 8 часов животных перемещали в клетки группового содержания, большинство мышей были уже активны (в/бр) или гиперактивны (*per os*), хотя оставались сгорбленными и взъерошенными, некоторые мыши вокализировали, хвост держали параллельно поверхности. После внутрибрюшинного введения первую неделю, помимо гиперактивности, у части мышей отмечались нейротоксические эффекты в виде тремора и нарушения координации движения, после перорального введения многие из животных вздрагивали, вокализировали и кусались при взятии в руки. Постепенное улучшение состояния животных наблюдали со второй недели (в/бр)

или со вторых–третьих суток (*per os*). К окончанию эксперимента все мыши были активны, дыхание, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек соответствовало норме.

Динамика массы / Mass dynamics. Наблюдение за динамикой массы тела мышей после перорального введения ГИЖ-272 показало, что отрицательная динамика прироста массы мышей во всех опытных группах, в том числе и в контроле, отмечалась только первые сутки. К окончанию эксперимента значимые различия в приросте с контролем сохранялись только у мышей, которым ввели соединение в дозе 1 г/кг, у самок данный показатель превышал контрольный в 3 раза, у самцов — в полтора (табл. 1 и рис. 1 и 2).

Наблюдение за динамикой массы и прироста массы тела мышей после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-272 в дозах 0,5; 1, 2 и 3 г/кг позволило установить значимые различия между контрольной и экспериментальными группами животных. Установлено, что первые сутки наблюдения мыши после введения ГИЖ-272 во всех дозах потеряли от 8 (0,5 г/кг) до 14 % (2 и 3 г/кг) массы тела. На вторые сутки масса

Таблица 1

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после перорального введения соединения ГИЖ-272

Table 2

Dynamics of weight and its gain in male and female mice within two weeks after oral administration of the compound GIZH-272

До введения		Фон	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %
		1 сутки		7 сутки		14 сутки		
Контроль	♀	22,7	22,3*	-1,8	24,1	5,0	25,7*	12,0
		21,5÷23,0	21,3÷22,5	-3,1÷-0,9	21,8÷24,4	0,9÷6,2	23,6÷26,3	9,3÷12,9
ГИЖ – 272 1 г/кг	♀	22,8	22,5*	-1,4	27,0**	18,5*	31,5**	37,9*
		22,5÷23,1	21,9÷23,0	-2,6÷-0,4	25,8÷27,9	10,7÷24,0	28,7÷32,2	23,2÷47,6
ГИЖ – 272 2 г/кг	♀	22,3	22,3	-0,7	24,0*	5,9	26,8*	17,5
		22,1÷23,3	21,9÷23,3	-1,4÷1,3	22,8÷24,7	4,2÷9,0	25,1÷27,4	15,6÷19,7
ГИЖ – 272 4 г/кг	♀	23,0	22,9	-1,1	24,7*	6,2	26,4*	16,3
		22,2÷23,1	22,0÷23,5	-1,4÷1,7	22,9÷26,1	2,6÷13,0	24,3÷27,3	7,3÷17,3
ГИЖ – 272 6 г/кг	♀	22,0	21,8*	-1,1	22,9*	5,3	24,7*	15,3
		21,7÷23,2	20,8÷22,3	-3,9÷-0,7	22,0÷24,6	3,2÷7,3	24,1÷27,1	3,9÷18,5
Контроль	♂	23,2	22,8*	-1,7	26,4*	11,6	28,8*	18,5
		22,3÷24,4	21,8÷24,3	-2,7÷-0,4	25,1÷28,0	2,9÷18,2	27,3÷29,0	10,3÷30,0
ГИЖ – 272 1 г/кг	♂	23,3	23,2	-1,1	27,7*	19,2	31,4**	33,3*
		22,9÷23,4	22,7÷23,4	-1,7÷2,2	27,1÷28,5	17,3÷20,1	30,5÷32,0	30,6÷36,4
ГИЖ – 272 2 г/кг	♂	22,5	22,5	-0,2	25,2*	12,0	28,2*	24,9
		21,8÷24,0	21,7÷24,3	-0,5÷1,3	24,3÷26,9	11,9÷12,6	27,6÷28,3	17,9÷28,9
ГИЖ – 272 4 г/кг	♂	22,4	21,8	-2,7	25,2*	11,6	27,4*	19,4
		21,5÷23,0	20,8÷22,2	-4,2÷0,5	23,0÷25,8	7,5÷14,2	23,5÷28,2	9,8÷28,8
ГИЖ – 272 6 г/кг	♂	22,2	21,1**	-3,7	23,5*	6,6	27,2*	22,3
		21,3÷22,4	20,5÷21,7	-5,3÷-3,1	22,5÷24,4	2,7÷8,9	26,2÷27,6	20,7÷23,2

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; ■ — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

Notes: the data are presented in the form of median and percentiles; the significance of the differences between the sample averages was assessed provided that the statistical population includes at least 4 observations (numerical values); * — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared with the control group of animals; ■ — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to the original data.

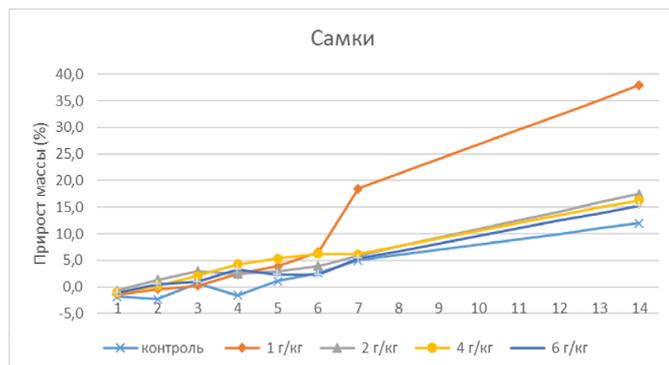


Рис. 1. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей при пероральном введении ГИЖ-272 в дозах 1, 2, 4 и 6 г/кг
Fig. 1. Dynamics of body weight gain (%) in female mice after oral administration of GIZH-272 at doses of 1, 2, 4 and 6 g/kg

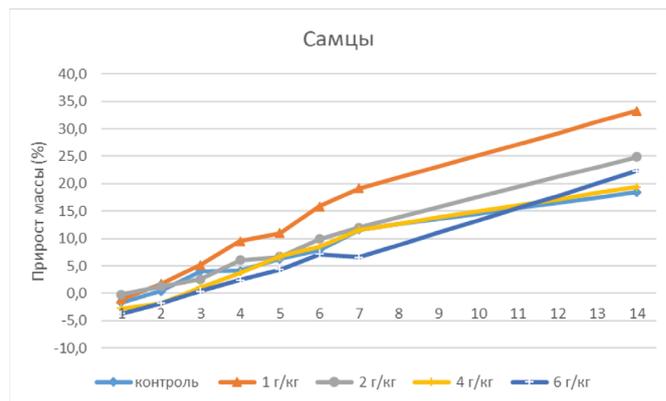


Рис. 2. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при пероральном введении ГИЖ-272 в дозах 1, 2, 4 и 6 г/кг
Fig. 2. Dynamics of body weight gain (%) in male mice after oral administration of GIZH-272 at doses of 1, 2, 4 and 6 g/kg

Таблица 2

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-272

Table 2

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

		Фон	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %
		До введения	1 сутки		7 сутки		14 сутки	
Контроль	♀	23,2	22,6*	-2,7	23,6*	1,7	25,3*	10,2
		22,3÷23,6	22,0÷23,0	-3,4÷-1,8	22,5÷24,4	1,2÷1,8	24,9÷25,9	8,6÷11,7
ГИЖ – 272 0,5 г/кг	♀	22,8	20,8**	-7,5*	23,6*	5,5*	26,1*	14,9
		22,1÷22,9	20,6÷21,0	-8,3÷-6,8	23,3÷24,7	4,9÷7,9	25,1÷26,5	11,3÷19,2
ГИЖ – 272 1 г/кг	♀	22,6	19,9**	-11,8*	22,9	1,3	25,4*	13,1
		22,3÷22,8	19,8÷19,9	-12,2÷-11,6	22,5÷24,0	-1,3÷8,4	24,6÷25,8	8,5÷17,7
ГИЖ – 272 2 г/кг	♀	23,0	20,1**	-13,8*	24,5*	4,8	25,9*	12,9
		22,3÷24,2	19,2÷20,8	-14,4÷-12,9	22,9÷26,2	3,1÷9,9	24,9÷27,4	9,7÷15,0
ГИЖ – 272 3 г/кг	♀	22,3	19,2**	-13,7*	22,0	2,0	25,1*	13,3
		20,3÷23,4	18,1÷19,7	-15,5÷-11,3	21,2÷23,5	-2,6÷5,0	23,8÷26,7	9,9÷19,0
Контроль	♂	23,6	23,2	-0,4	26,0*	10,1	28,6*	17,4
		18,5÷24,6	18,5÷25,0	-1,1÷1,6	19,6÷28,5	7,1÷13,8	25,5÷30,9	12,3÷21,6
ГИЖ – 272 0,5 г/кг	♂	23,9	21,4*	-8,6*	24,3	0,9	26,6*	10,2
		23,1÷24,2	21,2÷21,8	-11,3÷-5,6	23,8÷25,6	-1,7÷6,7	25,1÷27,1	3,7÷13,9
ГИЖ – 272 1 г/кг	♂	22,8	20,5*	-10,4*	25,0*	13,0	27,6*	23,0
		22,3÷23,8	20,0÷21,1	-12,7÷-9,4	24,8÷26,3	5,7÷15,9	27,0÷30,0	12,9÷33,8
ГИЖ – 272 2 г/кг	♂	23,3	20,0*	-14,9*	25,7*	7,8	30,9*	28,9*
		23,1÷24,0	19,6÷20,4	-15,7÷-13,9	25,1÷27,4	6,3÷17,6	29,7÷32,6	28,1÷39,9
ГИЖ – 272 3 г/кг	♂	19,6	16,9**	-11,5*	19,2	-2,5	21,8*	12,7
		18,2÷21,0	16,3÷18,1	-13,0÷-11,4	17,1÷22,1	-6,3÷3,8	20,6÷26,9	8,6÷26,3

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.

Notes: the data are presented in the form of an average and a standard error; the significance of the differences between the sample averages was assessed provided that the statistical population includes at least 4 observations (numerical values); * — statistically significant differences ($p < 0.05$) compared with the control group of animals; ■ — statistically significant differences

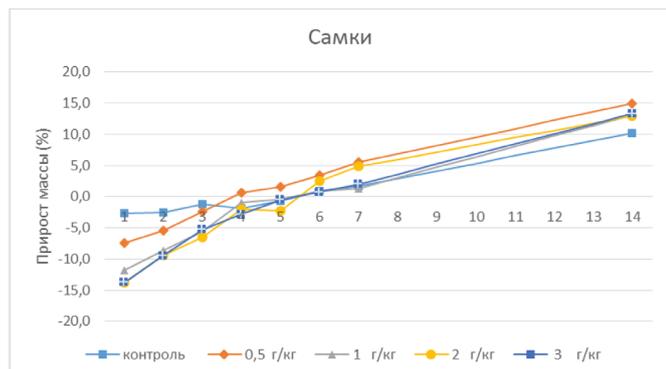


Рис. 3. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей при внутривнутрибрюшинном введении ГИЖ-272 в дозах 0,5; 1, 2 и 3 г/кг

Fig. 3. Dynamics of body weight gain (%) in female mice after intraperitoneally administration of GIZH-272 at doses of 0,5; 1, 2 and 3 g/kg

тела мышей стала возрастать, но отрицательная динамика прироста массы тела сохранялась ещё и на 3-й день (все группы, кроме 0,5 г/кг), на 4–5 сутки (самки всех опытных групп, самцы — 3 г/кг). К окончанию недели и на седьмые сутки отрицательный показатель прироста массы тела регистрировался только у самцов в дозе 3 г/кг. Значимые различия в приросте экспериментальных групп с контролем имели место только первые трое суток. Исключение составили самцы, которым ввели ГИЖ-272 в дозе 3 г/кг. Всю первую неделю и на седьмые сутки прирост массы тела этих мышей был значимо ниже контрольного. И наоборот, прирост самок (0,5 г/кг) на 5-, 6- и 7-е дни превышал контрольный уровень в среднем в 2 раза. К окончанию эксперимента значимые различия с контролем сохранялись только у самцов (2 г/кг), где показатель прироста превысил контрольный на 71 % (табл. 2, рис. 3 и 4).

Заключение / Conclusion

При изучении острой токсичности соединения ГИЖ-272 на аутбредных мышах обоего пола при внутривнутрибрюшинном и пероральном введении определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных в условиях достижения максимально допустимых объёмов введения и концентраций соединения [10].

Исходя из полученных данных соединение ГИЖ-272 может быть отнесено к 5 классу токсичности —

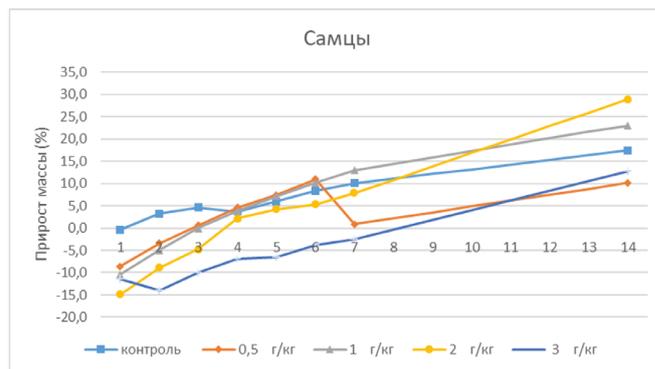


Рис. 4. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при внутривнутрибрюшинном введении ГИЖ-272 в дозах 0,5; 1, 2 и 3 г/кг

Fig. 4. Dynamics of body weight gain (%) in male mice after intraperitoneally administration of GIZH-272 at doses of 0,5; 1, 2 and 3 g/kg

практически нетоксичное (по классификации Сидорова К.К. — 1973 г.). В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 соединение ГИЖ-272 относится к 4 классу опасности (вещество малоопасное) для перорального способа введения.

Исследование выполнено в рамках темы 122020100334-2 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (в 2023 году реорганизован в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Алексеева Светлана Витальевна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alexeeva.sv@mail.ru

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

SPIN-код: 8985-3418

с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Svetlana V. Alekseeva*Corresponding author*

e-mail: alexeeva.sv@mail.ru

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

SPIN code: 8985-3418

Senior researcher of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Сорокина Александра ВалериановнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Alexandra V. SorokinaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

PhD, Cand. Sci. (Biology), leading researcher of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Волкова Анна Валерьевна

с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Anna V. Volkova

Senior researcher of the laboratory of psychopharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Мирошкина Ирина АлександровнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

SPIN-код: 4697-7938

н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Irina A. MiroshkinaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

SPIN code: 4697-7938

Researcher scientist of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Качалов Кирилл Сергеевич

SPIN-код: 2992-6789

м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Kirill S. Kachalov

SPIN code: 2992-6789

Junior researcher of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Алексеев Иван Владимирович

SPIN-код: 9757-6210

инженер лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Ivan V. Alekseev

SPIN code: 9757-6210

engineer of the laboratory of pharmacology of Mutagenesis Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Захаров Алексей Дмитриевич

SPIN-код: 9013-6228

м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Aleksey D. Zakharov

SPIN code: 9013-6228

Junior researcher of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Дурнев Андрей Дмитриевич

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

SPIN-код: 8426-0380

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Andrei D. Durnev

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, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Кутепова И.С., Литвинова С.А., Воронина Т.А., и др. Противосудорожная активность производных дибензофурана в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(8):3–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-3-8.

Kutepova IS, Litvinova SA, Voronina TA, et al. Anticonvulsant activity of dibenzofuran derivatives: experimental screening. *Exper Clin Pharmacol*. 2019;82(8):3–8. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-3-8.

2. Литвинова С.А., Кутепова И.С., Курза Е.В., и др. Противоишемические и цереброваскулярные свойства производного оксима дибензофурана ГИЖ-272. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(6):3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-6-3-7.

Litvinova SA, Kutepova IS, Kurza EV, et al. Anti-ischemic and cerebrovascular properties of dibenzofuran oxime derivative GIZh-272. *Exper Clin Pharmacol*. 2019;82(6):3–7. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-6-3-7.

3. Кутепова И.С., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Жмуренко Л.А. Исследование нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на моделях очаговой эпилепсии и интрацеребральной посттравматической гематомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(9):3–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-3-8.

Kutepova IS, Litvinova SA, Voronina TA, Zhmurenko LA. Studying new dibenzofuran oxime derivative GIZh-272 on the models of focal epilepsy and intracerebral post-traumatic hematoma. *Exper Clin Pharmacol*. 2020;83(9):3–8. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-3-8.

4. 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.

Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. Methodological recommendations for the study of the general toxic effect of medicines. *Study of acute toxicity*. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.).

5. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. М.: МЗ России, ФК; 1992.

Rules of preclinical safety assessment of pharmacological agents. RD 64-126-91. Moscow: Ministry of Health of Russia, FC; 1992 (In Russ.).

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 41–47.

Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Methodological guidelines for the study of the general toxic effect of pharmacological substances. Moscow: Medicine, 2005. (In Russ.).

7. Проблема нормы в токсикологии [Текст] : (современные представления и метод. подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко; под ред. И.М. Трахтенберга. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1991. 203.

Problema normy v toksikologii [Tekst] : (sovremennye predstavleniya i metod. podhody, osnovnye parametry i konstanty). IM Trahtenberg, RE Sova, VO Sheftef', FA Onikienko; Ed. by IM Trahtenberga. Moscow: Medicine, 1991. (In Russ.).

8. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека / Г.Н. Красовский, Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова. М.: Медицина, 2009. 206. Ekstrapolyaciya toksikologicheskikh dannyh s zhivotnyh na cheloveka / GN Krasovskij, YuA Rahmanin, NA Egorova. Moscow: Medicina, 2009. (In Russ.).

9. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910.

10. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(3):32–34.

Berezovskaya IV. Classification of chemicals according to the parameters of acute toxicity in parenteral methods of administration. *Chemical and pharmaceutical journal*. 2003;37(3):32–34. (In Russ.).