

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТЯЖЁЛОГО ОТРАВЛЕНИЯ КАРБАМАТОМ

Мелехова А.С., Петров А.Н., Беспалов А.Я., Бельская А.В., Мельникова М.В.,

Зацепин Э.П., Шестова Г.В., Ганеев А.А

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии

Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России)

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

Тел./факс: +7 (812) 365-06-80

E-mail: institute@toxicology.ru

Резюме: Острые отравления веществами нейротропного действия занимают ведущее место среди интоксикаций химической этиологии, основным клиническим проявлением которого являются судорожный синдром. В связи с этим, в настоящее время ведётся интенсивный поиск антидотов «отсроченного действия», способных проявлять защитный эффект в более поздние сроки после токсического воздействия по сравнению с существующими антидотами. В качестве антидотов «отсроченного действия» в эксперименте апробированы, так называемые, мультитаргетные препараты, воздействующие одновременно на несколько биомишеней (рецепторов). При моделировании тяжёлого отравления белых крыс фениловым эфиром диметилкарбаминовой кислоты (фенилкарбаматом) выявлена высокая противосудорожная активность блокатора М-холинорецепторов и NMDA-рецепторов карамифена и производного (аминоэфира) вальпроевой кислоты. Центральный М-и Н-холиноблокатор диферидин превосходил антидот карбаматов атропин по уменьшению продолжительности и выраженности судорог, вызванных фенилкарбаматом. Полученные результаты свидетельствуют, что в механизме судорожного синдрома, вызванного ингибиторами ацетилхолинэстеразы карбаматами необходимо учитывать нарушения процессов межмедиаторного баланса и ионной проводимости.

Ключевые слова: Карбаматы, лекарственные средства, антидоты, инсектициды, фенилкарбамат, острое отравление, судороги, атропин, диферидин, карамифен, аминоэфир вальпроевой кислоты, противосудорожное действие.

EXPERIMENTAL PHARMACOTHERAPY OF CONVULSIVE SYNDROME IN THE SIMULATION OF SEVERE CARBAMATE POISONING

Melekhova A.S., Petrov A.N., Besspalov A.Y., Belskaya A.V., Melnikova M.V.,
Zatsepin E.P., Shestova G.V., Ganeev A.A.

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia

Abstract: Acute poisoning with substances of neurotropic action occupy a leading place among intoxications of chemical etiology, the main clinical manifestation of which is convulsive syndrome. In this regard, an intensive search is currently underway for antidotes of “delayed action” that can exert a protective effect at a later date after toxic effects compared to existing antidotes. As antidotes of "delayed action" in the experiment, the so-called multi-target drugs were tested that act simultaneously on several biological targets (receptors). During the modeling of white rats' severe poisoning by phenyl ether of dimethylcarbamine acid (phenylcarbamate), the high anticonvulsant activity of karamiphen, blocker of M-cholinoreceptors and NMDA-receptors, and of derivate (amino ester) of valproic acid, was detected. Efficacy of diphenhydramine, the central M- and N-cholinoblocker, surpassed the efficacy of atropine, the antidote against carbamates, in the reduction of duration and manifestation of phenylcarbamate-induced seizures. Results indicate, that in mechanism of seizures, induced by karbamates (the inhibitors of acetylcholineesterase), is important to consider the disorder of intermediary balance and ionic conduction.

Key words: Carbamates, drugs, antidotes, insecticides, phenylcarbamate, acute poisoning, seizures, atropine, diphenhydramine, karamiphen, amino ester of valproic acid, anticonvulsant action.

Введение

К карбаматам относятся химические соединения – производные (сложные эфиры и соли) карбаминовой кислоты синтетического и растительного происхождения. По механизму действия карбаматы являются обратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АЦХЭ). Подобное обратимое антихолинэстеразное действие карбаматов – лекарственных средств (прозерин, калимин, убретид, экселон и др.), антидотов (пиридостигмина бромид, аминостигмин) и пестицидов (алдикарб, пропоксур и др.) лежит в основе их терапевтических, защитных и инсектицидных эффектов [1,11]. В то же время следует отметить, что наиболее эффективные ингибиторы АЦХЭ карбаматного ряда, как правило, обладают высокой токсичностью [10]. Установлено, что основным проявлением тяжёлой формы отравления карбаматами является судорожный синдром. В связи с этим возникает необходимость поиска эффективных средств лечения токсических проявлений, вызванных производными карбаминовой кислоты различного назначения, включая лекарственные препараты.

Целью настоящей работы явилось изучение возможности фармакотерапии судорожного синдрома при моделировании тяжёлого отравления экспериментальных животных производным карбаминовой кислоты – фениловым эфиром диметилкарбаминовой кислоты (фенилкарбаматом).

Материалы и методы исследования

Животные

В работе были использованы белые беспородные крысы-самцы возрастом 3 месяца, весом 150-250 г, источник – питомник «Рапполово», Ленинградская область, Всеволожский район, д. Рапполово. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 г. № 51 об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» в контролируемых условиях окружающей среды ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности воздуха 30-70%). В комнатах содержания животных поддерживался 12 часовой цикл освещения. Ветеринарный протокол по соблюдению биоэтических норм содержания и использования экспериментальных животных в данном исследовании был рассмотрен и утвержден в биоэтической комиссии организации.

Характеристика токсического действия фенилкарбамата и оценка эффективности фармакологических препаратов как средств терапии судорожного синдрома

В качестве показателя острой токсичности фенилкарбамата использовали среднесмертельную дозу – ЛД₅₀ при его внутрибрюшинном введении (в/б). Расчёт ЛД₅₀ производили методом наименьших квадратов пробит анализа кривых летальности по В.Б. Прозоровскому [8].

Для моделирования судорожного синдрома определяли дозу фенилкарбамта при в/б введении, вызывающую в исследуемой группе судорожный синдром у большинства крыс с минимальным количеством гибели животных (далее – судорожная доза).

Выраженность судорожного синдрома у экспериментальных животных оценивали визуально по модернизированной шкале Racine [3,18], фиксируя его соответствие 6 уровням: **уровень 0** – отсутствие изменений в поведении животных; **уровень 1** – снижение двигательной активности животных; **уровень 2** – наличие движения ртом/головой, жевание, кивание головой; **уровень 3** – унилатеральный/билатеральный клонус передних лап без роющих движений, симптом Штрауба, вытягивание тела; **уровень 4** – клонус обеих передних конечностей с роющими движениями; **уровень 5** – вытягивание тела и лежащее положение; **уровень 6** – полноценные тонические судороги.

Продолжительность судорожного синдрома после введения фенилкарбамата определяли, как промежуток времени в минутах от момента появления признаков 4 уровня и выше по шкале Racine до полного исчезновения судорог (0 уровень).

Для изучения противосудорожной активности исследованные фармакологические препараты вводились в/б сразу при развитии судорожного синдрома 4 уровня, вызванного фенилкарбаматом. При этом осуществлялась сравнительная оценка продолжительности и выраженности судорог в контрольной группе крыс, получавших фенилкарбамат, и в опытных группах крыс, получавших средства фармакологической коррекции судорожного синдрома, вызванного фенилкарбаматом.

Лекарственные средства

В качестве средств фармакологической коррекции в настоящей работе были использованы:

- атропина сульфат®, производитель ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России;
- карамифен [2-(диэтиламино)этил-1-фенил циклопентан-1-карбоксилата гидрохлорид], препарат ресинтезирован в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУН ИТ ФМБА России;

– диферидин [хлоргидрат-1-1-дифенил-4-пиперидино-бутин-2-ола-1], синтезирован в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУН ИТ ФМБА России [9];

– аминоэфир вальпроевой кислоты, содержащий третичную аминогруппу (образец № 3), синтезирован в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУН ИТ ФМБА России [2].

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 13.0 (Statsoft, США). Численность крыс в каждой из исследуемых групп составила 8 особей. Качественные данные представляли в виде n/N , где n – абсолютная частота (встречаемость признака), N – численность выборки. Для сравнения качественных показателей (долей) и оценки статистической значимости обнаруженных различий в частоте их появления использовали точный критерия Фишера (Fisher exact test).

Результаты

Токсичность и судорожная активность фенилкарбамата

Фениловый эфир диметилкарбаминовой кислоты (фенилкарбамат) был синтезирован и исследован в ФГБУН ИТ ФМБА России как потенциальное средство фармакотерапии патологических состояний, обусловленных дефицитом ацетилхолина и снижением активности холинореактивных систем в ЦНС. В ходе доклинических исследований, наряду с изучением лечебной эффективности фенилкарбамата, была осуществлена оценка его безопасности, включая определение среднесмертельной дозы (LD_{50}) и характера его токсического действия у лабораторных животных (белых крыс). В результате оценки уровня летальности крыс после введения фенилкарбамата в диапазоне доз от 1,0 до 2,0 мг/кг (1,0; 1,26; 1,58; 2,0 мг/кг) его LD_{50} составила $1,47 \pm 0,26$ мг/кг внутривенно (в/в). В дальнейшем синтезированный фенилкарбамат использовался в качестве модельного токсиканта для формирования судорожного синдрома и поиска лекарственных средств для его снятия. При визуальном мониторинговании поведения крыс для оценки выраженности и продолжительности судорог использовалась шестиуровневая шкала Racine. Установлено, что после введения фенилкарбамата в дозе 1 мг/кг, в/в судорожный синдром 4-6 уровня по шкале Racine развивался у 90,2% крыс. В дальнейшем мы использовали животных только с этим уровнем выраженности судорог, поскольку такие проявления соответствуют картине генерализованного судорожного синдрома у человека по типу эпилептического статуса («статус эпилептикус», СЭ) [14]. При этом

латентный период наступления судорог составил $7,8 \pm 1,5$ мин, продолжительность судорог – $87,9 \pm 15,3$ мин ($n=16$).

Экспериментальная терапия токсического судорожного синдрома, вызванного фенилкарбаматом

Потенциальные средства фармакотерапии токсического судорожного синдрома вводились сразу при развитии судорог 4 уровня по шкале Racine. Подобная постановка эксперимента позволяет определить эффективность препаратов, непосредственно купирующих судорожный синдром при отравлениях карбаматами и предотвращающих затянувшиеся или повторные судорожные пароксизмы, а также развитие нейротоксических нарушений – последствий отравлений конвульсантами [12].

Выбор противосудорожных препаратов и их доз был обусловлен комплексом факторов.

Атропин в течение многих лет используется для лечения острых отравлений карбаматами в качестве антидота в нашей стране и за рубежом [4,5,16]. В настоящей работе атропин был использован как препарат сравнения.

Карамифен в последние годы интенсивно исследуется за рубежом как эффективный антидот ФОС отсроченного действия, обладающий комплексными (мультитаргетными) М-холиноблокирующими и NMDA-блокирующими эффектами [14].

Диферидин – препарат из группы ацетиленовых аминоспиртов, синтезирован в Институте токсикологии и обследован фармакологически. Показано, что препарат является блокатором центральных М- и Н-холинорецепторов и периферических М-холинорецепторов.

В качестве потенциального противосудорожного средства в работе был исследован аминоэфир вальпроевой кислоты, содержащий третичную аминогруппу. Известно, что вальпроевая кислота и её производные – вальпроаты (депакин) вошли в медицинскую практику в качестве противосудорожных средств широкого спектра действия, эффективных при различных типах судорог, включая генерализованные [13,17].

Перечисленные средства фармакологической коррекции вводились внутривенно. Дозы вальпроата (образец № 3) 43 мг/кг и атропина 1 мг/кг были установлены, исходя из межвидового пересчета эффективных лечебных доз препаратов с человека на крысу с использованием соответствующих коэффициентов [15]. Доза диферицина (2 мг/кг) была определена на основании фармакологических исследований, в соответствии с которыми в этой дозе он проявлял выраженное центральное М-холиноблокирующее действие [9]. Карамифен в использованной дозе (50 мг/кг) по

данным Figueredo et al. [14] проявлял выраженный противосудорожный эффект при отравлениях ингибиторами ацетилхолинэстеразы – ФОС.

Влияние изученных лекарственных средств на продолжительность судорог у крыс, вызванных фенилкарбаматом, представлено на рисунке 1. Установлено, что под действием атропина продолжительность судорог сокращалась на 20% (различия по сравнению с контрольной группой крыс, были статистически незначимы). Центральный М- и Н-холиноблокатор диферидин, сокращал продолжительность судорог на 27% ($p<0,05$). В наибольшей степени продолжительность судорожного синдрома уменьшалась под влиянием карамифена – более, чем на 90% ($p<0,01$). В группе крыс, получавших в качестве противосудорожного средства третичный аминоэфир вальпроевой кислоты (образец № 3) продолжительность судорог была почти в три раза меньше, чем в контрольной группе крыс и более ($p<0,01$), чем в два раза меньше по сравнению с группой животных, получавших для лечения атропин.

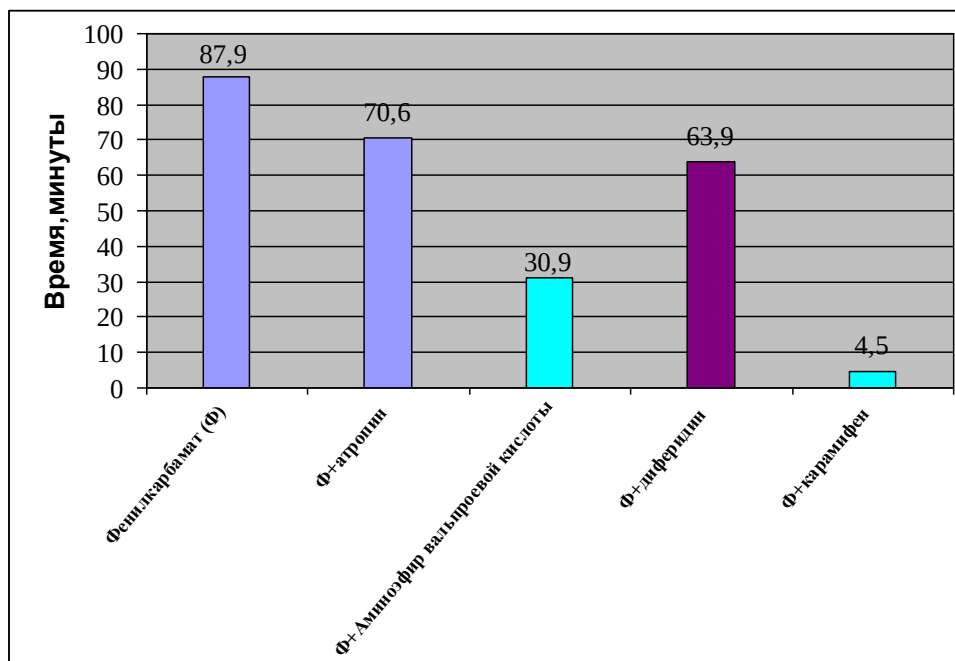


Рисунок 1 – Влияние атропина и исследуемых лекарственных средств на продолжительность судорог у белых крыс при отравлении фенилкарбаматом.

Был проведён анализ влияния фармакологических препаратов на степень выраженности судорог, вызванных фенилкарбаматом, в дискретных временных промежутках (мин) после их введения. В таблице 1 приведено соотношение числа животных в группе с судорогами 4 уровня и выше по шкале Racine и общего количества крыс в исследованной группе (n/N). Судороги этого уровня, эквивалентные генерализованным клонико-тоническим судорогам у человека, отнесены нами к категории «выраженных». Из данных, приведённых в таблице, очевидно, что выраженные судороги

у большинства крыс в группе без лечения наблюдались в течение 50 мин. При введении атропина судороги выше 4 уровня у большего числа животных продолжались в течение 30 мин, а под влиянием диферидина продолжительность выраженных судорог сокращалась до 20 мин.

Использование в качестве противосудорожного средства аминоксифира вальпроевой кислоты привело к полному исчезновению судорог 4 уровня и выше через 20 мин. В наибольшей степени противосудорожный эффект проявился при лечении крыс карамифеном. Под влиянием препарата интенсивность судорог снижалась сразу после его введения и достигала 0 уровня в течение 5 мин.

Таблица 1 Влияние исследованных фармакологических средств на степень выраженности судорог, вызванных фенилкарбаматом

Препарат	Доля крыс с выраженными судорогами (n/N) во временных промежутках после введения противосудорожных препаратов								
	0 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин	70 мин
Фенилкарбамат(Ф)	8/8	8/8	8/8	7/8	7/8	7/8	7/8	5/8	0/8
Ф+Атропин	8/8	8/8	8/8	8/8	5/8	2/8*	1/8*	0/8*	0/8
Ф+Карамифен	8/8	0/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *	0/8 *	0/8
Ф+Аминоксифир вальпроевой кислоты	8/8	8/8	3/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *, **	0/8 *	0/8 *	0/8
Ф+Диферидин	8/8	8/8	5/8	5/8	2/8*	2/8*	0/8*	0/8*	0/8
* – различия статистически значимы в сравнении с группой «Фенилкарбамат» (p<0,05); ** – различия статистически значимы в сравнении с группой «Ф+Атропин» (p<0,05)									

Обсуждение полученных результатов

Установленная ЛД₅₀ фенилкарбамата позволяет отнести это химическое вещество к категории высокотоксичных соединений (Классы токсичности (опасности) химических веществ по ГОСТ). Проявления интоксикации лекарственными средствами – карбаматами возможны в результате передозировки вследствие ограниченной широты их терапевтического действия (низкого терапевтического индекса) [18]. Отравления высокотоксичными пестицидами – карбаматами происходят при нарушении требований

техники безопасности при их производстве хранении и транспортировке [13]. Вследствие высокой и чрезвычайной токсичности ряд производных карбаминов кислоты рассматривается в качестве потенциальных средств, используемых с террористическими и криминальными целями [6].

Всё это диктует необходимость поиска средств терапии токсического действия карбаматов и прежде всего средств фармакологической коррекции наиболее тяжёлого проявления отравления карабатами – судорожного синдрома.

Установлено, что развитие судорожных состояний определяется дисбалансом между возбуждающими и угнетающими нейромедиаторными системами головного мозга.

Инициация судорожного синдрома при отравлениях ингибиторами холинэстеразы (ФОС, ФОВ, карбаты) обусловлена стимуляцией холинергических механизмов (ингибирование ацетилхолинэстеразы и накопление ацетилхолина), вызывающей в свою очередь повышенное высвобождение глутамата. Возникающая избыточная глутаматергическая активность приводит к запуску нехолинергических механизмов и эксайтотоксичности, ответственной за сохраняющиеся и рецидивирующие судороги и формирующиеся нейродегенеративные повреждения, лежащие в основе последствий тяжёлых судорожных состояний [7].

Учитывая преимущественно периферическое М-холиноблокирующее действие атропина и связанную с этим его относительно невысокую противосудорожную активность [1], мы исследовали диферидин, как препарат, проявляющий центральную М- и Н- антихолинергическую активность в небольших дозах и обладающий низкой токсичностью. Результаты экспериментов показали, что диферидин при отравлении фенилкарбаматом по уменьшению продолжительности и выраженности судорожного синдрома превосходил атропин.

Представленные данные продемонстрировали, что при лечении судорог, вызванных производным карбаминовой кислоты, проявляется высокая противосудорожная активность мультитаргетного препарата карамифена, блокирующего М-холинорецепторы и NMDA-рецепторы, что подтверждает участие глутаматергической медиаторной системы ЦНС в механизмах токсического действия обратимых ингибиторов АЦХЭ.

По нашему мнению, высокая лечебная эффективность исследованного аминоэфира вальпроевой кислоты (образец № 3) обусловлена тем, что при взаимодействии аминогруппы её молекулы с анионным центром М-холинорецептора в ЦНС будет происходить гидролиз эфира с постепенным высвобождением вальпроевой кислоты и с проявлением противосудорожного действия последней. Подобный эффект изученного

производного вальпроевой кислоты свидетельствует о вовлечении в патогенез токсического судорожного синдрома, вызванного карбаматами, нарушений процессов ионной проводимости и ГАМК-ергической медиации.

Выводы

1. Установлена возможность фармакологической терапии проявлений токсического действия обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы – карбаматов при использовании препаратов нейромедиаторного (диферидин, карамифен) и нейромодуляторного (аминоэфир вальпроевой кислоты) действия.

2. Целесообразно углублённое изучение терапевтической эффективности и безопасности субстанций оригинальных синтезированных препаратов – диферицина и аминоэфира вальпроевой кислоты с целью разработки эффективных средств лечения отравлений веществами антихолинэстеразного действия.

Список литературы

1. Антиконвульсанты в токсикологической практике / Под ред. проф. В.Д. Гладких. – М.: Комментарий, 2017. – 240 с.
1. Anticonvulsants in toxicological practice / Ed. prof. V. D. Gladkikh. – М.: Commentary, 2017. – 240 p. [In Russian]
2. Заявка 2019137931 Российская Федерация, МПК (2006.01) C07D 295/03, A61K 31/445, A61P 25/08, A61P 21/02, 22.11.2019. Гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата, обладающий холинолитической и противосудорожной активностью / Беспалов А.Я., Козлов В.К., Мелехова А.С. и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства».
2. Application 2019137931 Russian Federation, IPC (2006.01) C07D 295/03, A61K 31/445, A61P 25/08, 21/02 A 61 P. Hydrochloride (metilpiperidin - 4 - y) -2-propilpentanoata habens anticonvulsant actio et holinoliticheskoy / Bepalov A.Y., Kozlov V.K., Melekhova A.S. et al.; applicant Foederatum publica Donec Institution De Scientia "Editis Institute of: Lorem Federal Agency." Zayavl. 22.11.2019. [In Russian]
3. Войцехович, К.О. Оценка судорожного синдрома с применением шкалы RACINE / К.О. Войцехович, А.С. Мелехова, А.В. Бельская, М.В. Михайлова, Д.С. Лисицкий, А.А. Бондаренко, Н.С. Поликарпов, Д.А. Александрова // Всероссийская научно-практическая конференция, посвящённая 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России «Медико-биологические проблемы обеспечения

химической безопасности Российской Федерации, Санкт-Петербург, 17 февраля 2017 г. – СПб: Издательство Политехнического университета. – 2017. – С. 177–179.

3.Voitsekhovich K. O. De caducis ad iudicium RACINE / K.O. Voitsekhovich, A.S. Melekhova, A.V. Bel'skaya, M.V. Mihajlova, D.S. Lisickij, A.A. Bondarenko, N.S. Polikarpov, D.A. Aleksandrova // Omnis-Russian scientific-practical colloquium dicata 55th anniversario FSUE "RIHOPHE" FMBA Russia «Medical et Biological cognoscentium quaestiones de Russian Foederatio accumsan eget salute, S. Petersburg, February XVII, MMXVII – St. Petersburg: Publishing de Polytechnic University. – 2017. – P. 177-179. [In Russian]

4. Гладких В.Д., Назаров В.Б. Антидотная терапия острых отравлений антихолинэстеразными веществами // В кн.: Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство / под научн. ред. д.м.н., проф. В.Д. Гладких, д.м.н., проф. С.Х. Сарманаева, к.м.н., доцента Ю.Н. Остапенко / ФМБА России. – М.: Комментарий, 2014. – С. 123 – 143.

4.Gladkikh V. D., Nazarov V. B. Antidote therapy of acute poisoning with anticholinesterase substances // In the book: Antidote therapy of poisoning with highly toxic substances in emergency situations. Leadership / under the scientific. ed. MD, prof. Gladkikh V. D. , MD, prof. S. KH. Sarmanaeva candidate of medical sciences, associate professor Yu.N. Ostapenko / FMBA of Russia. – M.: Commentary, 2014 . – P. 123 – 143. [In Russian]

5. Иванов М.Б., Петров А.Н., Беспалов А.Я., Войцехович К.О., Лисицкий Д.С., Мелехова А.С. Направление синтеза препаратов нейромедиаторного и нейромодуляторного действия как средств коррекции последствий отравлений, сопровождающихся судорожным синдромом // Материалы конференции II Всероссийской научной конференции «Современная лекарственная токсикология: фундаментальные и прикладные аспекты», Томск, 13-15 июня 2017 г. – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Том 80. – № 6 (приложение). – С. 14 – 15.

5.Ivanov M. B., Petrov A. N., Bespalov A. IA., Voitsekhovich K. O., Lisitskii D. S., Melekhova A. S. The direction of synthesis of drugs of neurotransmitter and neuromodulatory effects as a means of correcting the effects of poisoning accompanied by convulsive syndrome // Materials of the conference of the II All-Russian scientific conference "Modern drug toxicology: fundamental and applied aspects", Tomsk, June 13-15,

2017 – Experimental and clinical pharmacology. – 2017. – Volume 80. – № 6 (appendix). – P. 14 – 15. [In Russian]

6. Иванов М.Б., Куценко С.А., Головко А.И., Башарин А.А., Иванов И.М. Модификация эффектов конвульсантов на фоне необратимой блокады ГАМК-рецепторов норборнаном // Токсикологический вестник. – 2007 – № 3(84). – С. 7 – 11.

6.Ivanov M. B., Kutsenko S. A., Golovko A. I., Basharin A. A., Ivanov I. M. Modification of the effects of convulsants on the background of irreversible blockade of GABA receptors by norbornane // Toxicological Bulletin. – 2007 – №. 3 (84). – P. 7 – 11. [In Russian]

7. Иванов М.Б. Механизмы формирования повышенной судорожной готовности при интоксикации норборнаном: Автореф. дис. кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург, 1998. – 24 с.

6.Ivanov M. B. The mechanisms of the formation of increased convulsive readiness with norbornane intoxication: Abstract. dis. candidate of medical sciences. – St. Petersburg, 1998 .– 24 p. [In Russian]

8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакол. биол. наркол. 2007. – Т. 7, № 3–4. – С. 2090–2120.

8.Prozorovskii V. B. Statistical processing of the results of pharmacological studies // Psychopharmacol. biol. drug addict. 2007. – Т. 7, №. 3–4. – P. 2090–2120. [In Russian]

9. Разумова М.А. К фармакологии аминоспиртов ацетиленового ряда // Журнал фармакологии и токсикологии. – 1965. – № 2. – С.153 – 158.

9.Razumova M.A. On the pharmacology of amino alcohols of the acetylene series // Journal of Pharmacology and Toxicology. – 1965. – №. 2. – P. 153 – 158. [In Russian]

10. Рамш С.М., Петров А.Н. Подходы к рациональному конструированию обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы в качестве средств для лечения болезни Альцгеймера. – СПб.: СПФХА,1999. – 98 с.

10.Ramsh S. M., Petrov A. N. Approaches to the rational design of reversible acetylcholinesterase inhibitors as agents for the treatment of Alzheimer's disease. – SPb.: SPFHA, 1999. – 98 p. [In Russian]

11. Софронов Г.А., Александров М.В., Головко А.И. и др. Экстремальная токсикология: Учебник / Под ред. Г.А.Софронова, М.В. Александрова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 256 с.

11.Sofronov G. A., Aleksandrov M. V., Golovko A. I. Extreme Toxicology: Textbook / Ed. G.A.Sofronova, M.V. Alexandrova. – SPb.: ELBI-SPb, 2012. – 256 p. [In Russian]

12. Clinical Neurotoxicology. Syndromes, Substances, Environment. Ed.M.R. Dobbs / Saunders Elsevier. – Philadelphia, 2009. –691 p.
13. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2ND Edition. Editors Randa Hital-Dandan, Laurence L. Brenton. Mc Graw Hill. – Education, Medical, New-York, 2014. – P.344 – 361
14. Figueiredo T.H., Aroniadou-Anderjaska V. Neuroprotective efficacy of caramiphen against soman and mechanisms of its action // British Journal of Farmacology. –2011. – Vol. 164. –P. 1495–1505.
15. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P., Schmidt L.H., Skipper H.E. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man // Cancer Chemother Rep. – 1966. – Vol. 50. – № 4. – P.219 – 44.
16. Poisoning and Drug Overdose. Seventh Edition, Kent R. Olson (ed.). – McGraw Hill Education, New York, 2018. – 960 p.
17. Principles of Ecotoxicology. Third Edition. Ed. C.H. Walker et al., Taylor& Fransic Group., Boca Raton, London, New York, 2006. – 315 p.
18. Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure // Electroencephalogr Clin Neurophysiol. – 1972. – Vol. 32 (3). – P.281–94.