

**БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ТОКСИКОЛОГИИ: ТРАДИЦИИ И НОВАЦИИ
(К 85-ЛЕТИЮ ФГБУН «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ ФМБА РОССИИ»)**

Кашуро В.А.¹, Козлов В.К.^{1,2}

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация,
+7 (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Университетская набережная, д. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация,
+7 (812) 328-97-03.

Резюме. В статье описаны основные направления научных исследований по биохимической проблематике, проводимые в Институте токсикологии Минздрава СССР (затем ФМБА России) в советский и российский периоды его истории и в настоящее время (после реорганизации в Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России). Рассмотрены основные достижения и перспективы развития биохимического направления проводимых научных исследований.

Ключевые слова: Институт токсикологии ФМБА России, ведущие ученые: токсикологи, фармакологи, биохимики; лаборатория биохимической токсикологии и фармакологии, направления биохимических научных исследований, основные научные достижения, фосфорорганические нейротоксиканты, карбаматы, депримирующие яды, тяжелые металлы, биохимические механизмы токсичности и защитной эффективности фармакологических антидотов, коматозные состояния, отдаленные последствия, патогенетические механизмы острых и хронических интоксикаций, биохимические механизмы адаптации организма к физическим нагрузкам, иммунотоксикология, иммунофармакология.

**BIOCHEMICAL ASPECTS OF EXPERIMENTAL TOXICOLOGY:
TRADITION AND INNOVATION**

Kashuro V.A.¹, Kozlov V.K.^{1,2}

¹ *«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia*

² *Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University»*

Summary. The main directions of scientific research on biochemical problems carried out at the Institute of Toxicology USSR Health Ministry (then FMBA of Russia) in the Soviet and Russian periods of its history and at present (after reorganization at the Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S.N. Golikov FMBA of Russia) are described. The main achievements and perspectives for the development of biochemical direction of scientific research are considered.

Key words:, Institute of Toxicology of FMBA Russia; leading scientists: toxicologists, pharmacologists, biochemists; laboratory of biochemical toxicology and pharmacology, areas of biochemical research, main scientific achievements; organophosphate neurotoxicants, carbamates, deprimating poisons, heavy metals; biochemical mechanisms of toxicity and protective efficacy of pharmacological antidotes; coma, long-term effects, pathogenetic mechanisms of acute and chronic intoxications; biochemical mechanisms of adaptation of the body to physical activity, immunotoxicology, immunopharmacology.

Введение

Биохимия, являясь наукой о химическом составе живых организмов и лежащих в основе их жизнедеятельности химических процессах, прежде всего химических процессах в живых клетках, которые принято называть обменом веществ, обогатила множество областей современной медицины фундаментальными и детализированными научными знаниями. Это утверждение верно и для токсикологии, в гносеологический багаж которой каждый из подразделов биохимии, а именно: структурная биология, учение об обмене веществ и энергии, энзимология – внес весьма значительный вклад. Дополнительно биохимия обогатила как экспериментальную, так и клиническую токсикологию современными технологиями лабораторного анализа, в которых используются биохимические реагенты и методы.

Биохимические аспекты токсичности отравляющих веществ, включая фосфорорганические соединения, и фармакологической активности медикаментозных средств профилактики и лечения интоксикаций

Токсичность различных ядов, в частности отравляющих веществ (ОВ), в рамках научных представлений отечественной токсикологической школы традиционно рассматривается не как изолированное свойство этих химических соединений, а оценивается в совокупности с другими вариантами их биологической активности [1-7]. Взаимодействуя с биологическими структурами-мишенями, токсиканты запускают патологический процесс, патогенетические звенья которого прослеживаются на всех уровнях биологической организации. Как результат развивается интоксикация организма пострадавших. При этом, оценивая поражающий потенциал ядов, прежде всего имеется ввиду их способность после взаимодействия с биологическими структурами-мишенями инициировать компоненты патологического процесса на разных уровнях биологической организации (органы, ткани, клетки, субклеточные и молекулярные структуры), что проявляется нарушением нормальной жизнедеятельности организма пострадавших [2-4]. Острые и хронические интоксикации сопровождаются функционально-морфологической дезорганизацией систем обеспечения гомеостаза организма и проявляются, в том числе, разнонаправленными отклонениями биохимического статуса клеток [6, 8]. Так, в основе высокой токсичности боевых отравляющих веществ лежит их способность критически нарушать биохимические процессы в морфо-функциональных структурах клеток и тканей (ферменты, рецепторы, нуклеиновые кислоты, субстраты клеточного дыхания, структурные элементы биологических мембран и другие субклеточные структуры) [3-5, 9-11].

В проводимых в послевоенный период (после 1945 года) сотрудниками Всесоюзного санитарно-химического института Наркомздрава СССР (позже Института токсикологии АМН СССР [затем МЗ СССР]) и сотрудниками других учреждений научных исследованиях по

токсикологии фосфорорганических ОВ (табун, диизопропилфторфосфат [ДФФ], зарин), а также токсикологии фосфорорганических пестицидов основное внимание традиционно уделялось феноменам и механизмам реализации нейротоксичности этих ядов. В частности, было показано, что выраженная нейротоксичность фосфорорганических соединений обусловлена их способностью при специфическом взаимодействии с ацетилхолинэстеразой холинергических синапсов необратимо ингибировать этот фермент [9-16]. При этом необратимо ингибированная ацетилхолинэстераза утрачивает способность катализировать ферментативный гидролиз ацетилхолина, который при нервном импульсе выделяется в синаптическую щель [9, 12, 13-17]. В условиях необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы нервных окончаний, ацетилхолин накапливается в холинергических синапсах, продолжая оказывать непрерывное возбуждающее действие на холинорецепторы, что приводит к их генерализованному перевозбуждению и активации холинергических структур нервной ткани и имеющих соответствующую иннервацию внутренних органов [8, 12-14, 16-18]. В результате развивающейся интоксикации эндогенным ацетилхолином сначала имеет место активация, а потом паралич функций органов и тканей по причине блокирования передачи нервных импульсов на исполнительные биоструктуры. Таким образом, основные симптомы острого отравления фосфорорганическими соединениями следует трактовать как проявление биохимического механизма функционирования холинергических синапсов в условиях избытка ацетилхолина как медиатора нервной системы. В первую очередь это касается таких органно-функциональных систем организма, как нейроны, поперечнополосатые скелетные мышцы и гладкая мускулатура внутренних органов, а также различные железы внутренней секреции.

Крайне важны и биохимические механизмы, обеспечивающие защитную эффективность фармакологических антидотов этих ядов – холинолитиков, реактиваторов фосфорилированной холинэстеразы, обратимых ингибиторов холинэстеразы, а также принципы комбинирования этих фармакологически активных соединений в составе антидотных рецептур, которые во многом определяются биохимическими закономерностями функционирования холинергических рецепторов нейросинапсов в условиях интоксикации фосфорорганическими соединениями [13, 19-22]. Именно поэтому перечисленные выше вопросы неизменно находились и находятся в центре внимания ведущих специалистов старейшего в Российской Федерации научного медицинского учреждения токсикологического профиля – «Института токсикологии ФМБА России» (далее Института) практически от момента его создания в 1935 году и до настоящего времени.

Основные достижения традиционного направления биохимических исследований в Институте токсикологии Минздрава СССР

Обоснованность описанного выше методологического подхода к созданию эффективных антидотов фосфорорганических нейротоксикантов также убедительно демонстрирует результативность поиска сотрудниками института лекарственных препаратов, способных предотвращать и лечить тяжелые поражения фосфорорганическими нейротоксическими ядами среди их физиологических антагонистов – холиноблокаторов (холинолитиков), реактиваторов и обратимых ингибиторов холинэстеразы. При непосредственном участии сотрудников Института были созданы эффективные отечественные лечебные и профилактические антидоты фосфорорганических соединений (ФОС) нескольких поколений [22]. За разработки лечебных и профилактических антидотов высокотоксичных ФОС сотрудники Института трижды (1951, 1967, 1981 гг.) удостоивались Государственных премий СССР, из них академик АМН СССР С.Н. Голиков и руководитель отдела химии профессор С.Г. Кузнецов – дважды, а профессора С.В. Аничков, Н.Н. Савицкий [позже академики АМН СССР], Ю.Н. Стройков и М.Б. Предтеченский – однократно.

На протяжении славной истории Института в его стенах работали и творили, активно реализуя комплексный междисциплинарный подход к научным исследованиям, выдающиеся ученые и специалисты в таких областях медицинской науки, как токсикология, санитарно-химическая защита, организация медицинской помощи, фармакология, патологическая анатомия и физиология, военно-полевая терапия, санитарно-химическая экспертиза и биохимия (профессора: А.А. Лихачёв, А.В. Аничков [позже академик АМН СССР], В.М. Карасик [позже академик АМН СССР], С.С. Вайль, Н.Н. Савицкий [позже академик АМН СССР], Ф.Ю. Рачинский, И.И. Лощинин, А.М. Васильев, М.Я. Галвяло, Н.А. Хараузов, В.Е. Шелоханова, К.Н. Карпенко, А.А. Александрова, В.И. Розенгарт, С.Н. Голиков [позже академик АМН СССР], С.С. Крылов, А.Т. Селиванова, Р.В. Королев, С.И. Локтионов, Ю.Н. Стройков, М.Б. Предтеченский, А.Н. Панюков, В.Б. Долго-Сабуrow, Г.А. Ливанов, Г.А. Гурьянов, Ю.А. Любимов, С.П. Нечипоренко, А.Н. Петров. Профессора М.Я. Галвяло, В.И. Розенгарт, А.Н. Панюков и В.Б. Долго-Сабуrow имели профессиональную специализацию в области биологической химии и в разное время последовательно руководили биохимическими подразделениями института, обеспечивая скрининг перспективных компонентов антидотов фосфорорганических соединений с использованием биохимических технологий и методов лабораторного анализа, дополнительно проводя при этом оригинальные научные исследования по биохимической проблематике в области токсикологии и фармакологии холинергических соединений.

Заслуживает внимания и тот факт, что стоявшие у истоков научной школы Института ученые токсикологи – А.А. Лихачёв, А.В. Аничков и В.М. Карасик были не менее известными фармакологами, а их ближайшие последователи и ученики, прежде всего, академик АМН СССР и РАМН С. Н. Голиков с сотрудниками руководимого им отдела фармакологии, уже в послевоенный период истории Института активно использовали биохимические методы при изучении механизмов токсического действия нервно-паралитических ОВ, а также при создании медикаментозных средств профилактики и лечения интоксикаций подобными ядами.

Научные исследования в лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России: основные направления традиционных и инновационных научных изысканий

В настоящее время, сказанное выше имеет особое значение, так как ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России» с вводом в действие собственного клинического корпуса преобразован в ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России» и появились новые научные задачи по адаптации деятельности функционирующей в составе института клинко-диагностической лаборатории, в работе которой активно используются биохимические методики, к обслуживанию не только амбулаторных пациентов, но и пациентов клинического стационара с патологией химического генеза.

Лаборатория биохимической токсикологии и фармакологии (заведующий – доктор медицинских наук, доцент В.А. Кашуро) была создана в 2011 году при реорганизации структурных подразделений «Института токсикологии ФМБА России». Потенциал лаборатории как научного подразделения института составили сотрудники ранее упраздненных лабораторий биохимии и биохимической фармакологии. Создание лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии было обусловлено поиском путей оптимизации биохимических исследований, традиционно проводимых институтом в области токсикологической проблематики в течение многих десятилетий. В этих исследованиях биохимиками Института под руководством профессоров В.И. Розенгарта, А.Н. Панюкова, В.Б. Долго-Сабурова, А.Б. Космачева были успешно реализованы с получением практически значимых результатов следующие направления НИР:

1) изучение биохимических механизмов поражающего действия ФОВ и возможностей методов оценки эффективности фармакологических антидотов по биохимическим критериям [13, 23],

2) исследование состояния различных ферментативных систем организма (холинэстеразы, ферменты углеводного, энергетического и белкового обмена) при

моделировании различных форм отравлений нейротоксикантами и оценка их вклада в отдаленные последствия интоксикации [24, 25],

3) фундаментальные исследования действия различных ФОВ на биологические мембраны и изучение биохимических механизмов реализации токсикантами этого типа «мембранотоксического (детергентного) эффекта ФОВ» [26, 27],

4) исследование биохимических механизмов функционирования холинергических структур-мишеней при различных условиях интоксикации нейротропными ядами и при действии на холинергические структуры-мишени их фармакологических антагонистов (холинолитики, обратимые ингибиторы холинэстеразы, реактиваторы холинэстеразы) [28, 29],

5) выяснение значимости гетерогенности М-холинорецепторов в патогенезе судорожных состояний и оценка феномена гетерогенности пре- и постсинаптических М-холинорецепторов головного мозга в контексте возможностей оптимизации антидотных эффектов фармакологических антагонистов, прежде всего, холинолитиков, и новых перспективных противосудорожных средств при отравлениях фосфорорганическими и карбаматными нейротоксикантами [30, 31];

6) исследование возможностей использования культур гидробионтов для изучения биологических эффектов различных экотоксикантов, других ксенобиотиков, а также с целями оценки антиоксидантных и антигипоксических эффектов различных водорастворимых фармакологически активных соединений и лекарственных препаратов [32, 33].

На современном этапе усилия сотрудников лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии сосредоточены на необходимости включения достижений молекулярной биологии, иммунологии, лабораторной клинической диагностики, а также современных биохимических и иммунохимических технологий и методов в проблематику научных исследований для комплексного решения широкого круга поставленных Федеральным медико-биологическим агентством задач.

Основным научным направлением деятельности лаборатории является проведение НИР по изучению патогенетических механизмов острых и хронических интоксикаций ядами с различным механизмом действия, прежде всего, ядов обладающих выраженной нейротоксичностью, а также поиск перспективных средств фармакологической коррекции, что традиционно для проводимых в Институте токсикологии (ныне Научно-клиническом центре токсикологии имени академика С.Н. Голикова) научных исследований биохимической направленности. Так, на протяжении последних лет сотрудники лаборатории приняли активное участие в комплексном изучении биохимических механизмов структурно-морфологических повреждений и функциональных нарушений различных звеньев

химического гомеостаза организма при коматозных состояниях, вызванных депримирующими агентами, и в исследованиях отдаленных последствий тяжелых интоксикаций нейротоксикантами. Экспериментальные исследования в этом направлении были сосредоточены на изучении баланса сопутствующих оксидативному стрессу и гипоксии прооксидантных и антиоксидантных факторов и ферментативных механизмов антиоксидантной защиты при тяжелых отравлениях депримирующими ядами, диагностической и прогностической значимости содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови для оценки патогенетической прогрессии проявлений и последствий интоксикации, а также оценке роли изменений баланса про- и антиапоптотических факторов в тканях головного мозга [34, 35].

Мониторинг уровней нейротрофических факторов головного мозга в сыворотке крови показал, что коматозное состояние, вызванное депримирующими агентами, сопровождается неизбежным развитием тканевой гипоксии. При этом в плазме крови увеличивается содержание глиального фибриллярного кислого протеина, пигментного фактора эпителиального происхождения и белка S-100. Выявленный высокий уровень нейротрофических факторов обеспечивает адекватную естественную защиту мозга при гипоксии и является прогностически значимым критерием для определения исхода интоксикации и степени повреждения тканей мозга [36, 37].

Изучение спектра маркеров и уровня экспрессии клетками молекулярных маркеров апоптоза в нервной ткани головного мозга продемонстрировало, что такой депримирующий агент как тиопентал натрия в полулетальной дозе у крыс индуцирует экспрессию клетками каспазы 9, каспазы 3 и bcl-2 в сенсомоторной зоне коры и гиппокампе. При этом прослеживается определенная связь между увеличением активности ингибитора апоптоза белка bcl-2 и снижением активности каспаз [38]. Изучение влияния острой и хронической интоксикации этанолом на профиль экспрессии генов ГАМК_A-рецептора показало, что острое отравление приводит к увеличению экспрессии генов *Gabra1*, *Gabra4* и *Gabrb1* в головном мозге крыс, перенесших острую интоксикацию без предшествующей алкоголизации, и к увеличению уровня экспрессии генов *Gabra5* и *Gabrb1* в головном мозге предварительно алкоголизированных крыс. Установлено также, что после хронической алкоголизации этанолом происходит достоверное снижение уровня экспрессии гена *Gabrb1* в головном мозге крыс [39].

Еще одним направлением научных исследований явились работы с целью анализа функционального состояния биосистем организма в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами [40]. Были изучены биохимические механизмы формирования последствий поражения ЦНС веществами нейротоксического действия с

разным механизмом активности: тиопенталом натрия, фенилкарбаматом и нитратом ртути. Установлено, что при отравлении перечисленными выше нейротоксикантами в отдаленном периоде интоксикации поражение ЦНС сопровождается сдвигом в тканях отравленных животных баланса между про- и антиоксидантными клеточными системами в пользу преобладания факторов с прооксидантной активностью, что связано не только с активацией свободнорадикальных процессов в клетках, но и истощением возможностей антирадикальной защиты [41]. В частности, отражением недостаточности антиоксидантной системы клеток является снижение уровня восстановленного глутатиона в тканях и уменьшение активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов [42, 43]. При этом дисбаланс нейроспецифических маркеров повреждения структур головного мозга сопровождается компенсаторным увеличением содержания пигментного фактора эпителиального происхождения и снижением содержания нейронспецифической енолазы. Уменьшение уровня нейронспецифической енолазы свидетельствует о нарушении процессов гликолиза в тканях ЦНС и развитии дефицита энергетических субстратов клеточного дыхания [44, 45]. Высокая концентрация ионов ртути в тканях головного мозга, выявляемая через месяц после острого отравления ртутью, коррелирует с увеличением содержания основного белка миелина в периферической крови, что свидетельствует о тяжелых последствиях для состояния нейропроводящей системы мозга перенесенного отравления нейротоксикантом этого типа [46]. Структурно-морфологические повреждения ЦНС сказываются также на зависимых от состояния головного мозга функциях. Так, у животных, в отдаленном периоде после интоксикации нарушены ориентировочно-исследовательское поведение и когнитивные функции [47]. Проводимая через 1 и 3 месяца после отравления экспериментальных животных нейротоксикантами фармакологическая коррекция с использованием биоактивных субстанций, позволила устранять дисбаланс антиоксидантной системы и нарушения гомеостаза нейроспецифических факторов [48, 49].

В настоящее время продолжается изучение механизмов поражения ЦНС при хронических отравлениях нейротоксикантами. Так, в результате проведенных исследований впервые была продемонстрирована ведущая роль нарушений гомеостаза нейроспецифических белков, тиол-дисульфидного статуса и метаболизма катехоламинов в патогенезе хронических отравлений карбендазимом и ацетатом ртути, что позволило обосновать некоторые направления фармакологической коррекции [50].

Одной из нерешенных актуальных научных проблем современности является изучение влияния пролонгированного воздействия токсичных металлов на здоровье людей. В практическом здравоохранении ощущается нехватка методов адекватной объективной оценки подобного рода воздействий на сохранное здоровье [51]. В этом направлении был проведен

комплекс работ по изучению низкомолекулярных протеинов металлотионеинов, основными функциями которых являются связывание, транспортировка и регуляция содержания в биосредах (биологические жидкости, ткани, клетки) цинка, меди и железа; осуществление процессов детоксикации поступающих в организм токсичных металлов (например, бериллия, свинца, кадмия, ртути и других), а также удаление свободных радикалов, включающих активные формы кислорода и азота и, тем самым, предохранение клетки от оксидативного повреждения [52].

Другие направления инновационных научных исследований, проводимых в настоящее время в лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии

Исследование основных биохимических механизмов адаптации к физическим нагрузкам различной интенсивности и продолжительности проводится в рамках изучения возможности фармакологической коррекции микроэлементного статуса в условиях тяжелых физических нагрузок. Результаты научных исследований в этом направлении показали, что применение соединений цинка и магния в виде солей аспарагиновой кислоты на фоне физических нагрузок вызывает хроно- и доза зависимое изменение активности Na^+ , K^+ -АТФазы эритроцитов и компонентов системы антиоксидантной защиты плазмы крови и эритроцитов. Выявленные изменения рекомендуемых показателей могут быть критерием наличия передозировки или побочного действия тестируемых нутриентов [53].

Исследование влияния экстремальных факторов на физическую и умственную работоспособность экспериментальных животных также продолжается в экспериментах по моделированию сочетанного воздействия токсического фактора и изменений светового режима [54, 55]. В рамках этих исследований особое внимание сосредоточено на проблеме дисбаланса антиоксидантной системы, а также выяснении особенностей обмена нейропептидов, регуляторных пептидов и катехоламинов, разработке принципов диагностики развития энергодефицита и оценке вклада выявленных нарушений в патогенез десинхроноза [56, 57]. Проводится также детальный анализ подходов и выбор средств фармакологической коррекции с позиций регуляции циркадианных ритмов [58, 59].

Одним из больших разделов прикладной токсикологии являются проводимые сотрудниками лаборатории работы в Центре доклинических исследований института по изучению безопасности лекарственных веществ и препаратов. Специальные виды токсического действия оцениваются в тестах иммунотоксичности и аллергенности, а также с использованием методики оценки мутагенного потенциала химических соединений – теста Эймса (Ames test) [60, 61].

Под руководством ведущего научного сотрудника лаборатории профессора В.К. Козлова в Институте токсикологии ФМБА России было возрождено и в настоящее время

развивается некогда весьма представительное научное направление «Иммунотоксикологические и иммунофармакологические аспекты активности холинергических соединений и иммунологические способы модификации их взаимодействий со специфичными структурами-мишенями» (ранее в этом научном направлении активно работали академик АМН СССР, профессор С.Н. Голиков, профессора Г.А. Гурьянов, Ю.А. Любимов, В.К. Козлов) [62-76]. При этом выполняемые научные изыскания расширены на ряд психоактивных соединений других фармакологических групп, в частности применительно к центральным холинолитикам с активностью психодислептиков, большим и малым транквилизаторам с активностью психоседативных средств, анксиолитиков, антипсихотиков, которые по химической структуре являются производными бензодиазепина и фенотиазина [77].

Продвижение исследований в обозначенном направлении потребовало серьезных усилий привлеченных сотрудников лаборатории и тесной кооперации с руководимой кандидатом химических наук А.Я. Беспаловым лабораторией синтеза лекарственных препаратов. В период 2016-2018 годов были получены и испытаны образцы модельных вакцин с гаптенами-аналогами целевых соединений (производные бензодиазепина, фенотиазина, холинолитики – атропин, глипин и другие) на различных высокомолекулярных белковых и других носителях (белки сыворотки крови животных и человека, овальбумин, гемоцианин моллюсков, липополисахариды бактерий, декстраны). Были разработаны методы инициации гуморального иммунного ответа на гаптен с заданными характеристиками и методы получения поликлональных сывороток, пригодных для целей иммунохимического анализа целевых психоактивных соединений [77].

Проработка стратегии и способов синтеза гаптенов-аналогов психоактивных соединений с активностью психодислептиков – делириогенов из фармакологических групп центральных холинолитиков, нейрорептиков и трициклических антидепрессантов, больших и малых транквилизаторов, а также конъюгированных антигенов на их основе продемонстрировала возможности получения и оптимизации экспериментальных образцов гаптенов-аналогов, конъюгированных антигенов и других иммунохимических реагентов, пригодных для целей иммунохимического анализа, а также модельных образцов вакцин для целей иммунопрофилактики злоупотреблений психоактивными соединениями перечисленных выше фармакологических групп [71, 73-75, 77].

При синтезе гаптенов-аналогов психоактивных веществ в частности был реализован универсальный способ их химической модификации с целью получения гаптенов-аналогов – через синтез соответствующих гемисукцинатных производных, содержащих реакционноспособную карбоксильную группу [75, 77], а при получении конъюгированных

антигенов соответствующих гаптенов – универсальный способ конъюгирования этих гаптенов-аналогов с белковым носителем методом смешанных ангидридов, одновременно обеспечивающим формирование спейсерного участка – «ножки» между гаптеном-аналогом и макромолекулярным носителем. Молекулярные характеристики полученных конъюгированных антигенов были оценены методами УФ-спектрофотометрии и МАЛДИ – масс-спектрометрии и продемонстрировано соответствие полученных образцов известным иммунохимическим стандартам как по структуре гаптенов-аналогов, так и по количеству эпитопов гаптена на высокомолекулярных носителях [77].

Получение конъюгированных антигенов выбранных психоактивных веществ (атропин, глипин, этаперазин) и наличие теоретического обоснования в результате ранее выполненных в Институте научных работ способов и алгоритмов определения их биологической активности [77-79] при условии наработки в достаточных количествах специфических антител высокой специфичности создает предпосылки разработки работоспособных иммунохимических методов лабораторного анализа целевых психоактивных соединений, в частности иммуноферментных методов анализа, пригодных для изучения токсико- и фармакокинетики психоактивных соединений [80].

При наличии соответствующих конъюгированных антигенов значительные перспективы исследований в области иммунотоксикологии психоактивных соединений также связаны с теоретической возможностью использования принципов вакцинации как активной, так и пассивной для борьбы с интоксикациями высоко- и низкомолекулярными ядами, лекарствами, наркотиками и для модификации биологической (фармакологической) активности целевых лигандов и их биораспределения в организме [62, 65, 67-69, 72, 76].

Накопленные в процессе многолетних исследований в области иммунотоксикологии и иммунофармакологии различных ядов, экотоксикантов и лекарств данные по их иммунотоксичности и обобщенные научные материалы вошли в двухтомную монографию – «Основы иммунотоксикологии» [81, 82]. В первом томе монографии обобщены иммунотоксикологические аспекты проблемы химической безопасности, обусловленные беспрецедентным распространением в современном мире различных ксенобиотиков (токсичных химических веществ как отходов промышленности, удобрений и ядохимикатов в сельском хозяйстве, бытовых химических средств, лекарственных соединений в медицине, психоактивных веществ в качестве наркотиков). Проблема химической опасности обсуждена в контексте лавинообразного роста негативных последствий использования ксенобиотиков – загрязнения среды обитания, ухудшения здоровья населения и широкого распространения иммунозависимой и онкологической патологии. В главах монографии описаны феномены и механизмы иммунотоксичности и дан их анализ, приведен обширный перечень активных

иммунотоксикантов и обобщены данные по их способности вызывать иммунодефицитные, аллергические, аутоиммунные заболевания и аллобиотические состояния химического генеза. Дополнительно изложена методология, описаны принципы и методы оценки иммунных нарушений при воздействии экотоксикантов, других ксенобиотиков, наркотических и лекарственных препаратов, а также сформулирован прогноз развития научных исследований с использованием конъюгированных антигенов, специфических антител и их фрагментов для иммуноанализа и с целью антитоксической иммунотерапии. Во втором томе приведены данные, полученные сотрудниками Института при комплексном изучении объектов химической опасности и результаты проспективно-ретроспективного исследования воздействия комплекса ксенобиотических факторов подобных объектов на иммунную систему работающих на объектах сотрудников. Установленные закономерности иммунных нарушений проанализированы в рамках концепции множественной химической чувствительности – феномена, характерного для длительного воздействия на организм малых доз иммунотоксичных ксенобиотиков. Сформулированы принципы и алгоритмы мониторинга состояния иммунной системы лиц, проживающих и работающих в условиях неблагоприятных ксенобиотических воздействий и разработаны направления и подходы совершенствования системы медицинского обеспечения персонала объектов и населения путем более широкого использования технологий иммунодиагностики и лекарственных средств иммуноориентированной патогенетической терапии. Обобщен опыт использования данных подходов при мониторинге и коррекции иммунных расстройств у персонала предприятий по хранению и обезвреживанию промышленных токсичных отходов и специализированных объектов хранения и уничтожения химического оружия, который был накоплен при выполнении Федеральной программы уничтожения запасов химического оружия.

Новым научным направлением деятельности лаборатории стали исследования по проблеме мотиваций потребления психоактивных веществ. Актуальность данного научного направления обусловлена отсутствием представлений о механизмах комплексного влияния факторов окружающей среды на биологическую, психологическую и социальную обусловленность потребления психоактивных веществ населением локальных территорий, наделенных устойчивыми сочетаниями физико-географических и биогеохимических характеристик. Результаты исследования выявили наличие и выраженность связей факторов окружающей среды отдельных территорий, наделенных специфическими природно-экологическими компонентами, с популяционными характеристиками фенотипа и генотипа её жителей в отношении рисков потребления психоактивных веществ [83, 84]. В проводимых сотрудниками лаборатории исследованиях в этом направлении также апробируется

методология и алгоритмы обобщенных оценок состояния системы регуляторной интеграции функций жизнеобеспечения организма по мульти- и монопараметрическим показателям.

Заключение

Сегодня биохимические аспекты актуальных проблем токсикологии и фармакологии различных ядов, экотоксикантов и лекарств продолжают оставаться в центре внимания ведущих специалистов Научно-клинического центра токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России. В этом направлении активно проводятся фундаментальные и научно-прикладные исследования. Результаты выполненных сотрудниками лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии за период с 2011 года по 2020 год научных исследований обобщены в изданных 6 монографиях, 2 учебных пособиях, 69 научных статьях, 83 тезисах. На технические решения по итогам научно-прикладных исследований с участием сотрудников лаборатории получено 7 патентов РФ.

Литература:

1. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / под ред. С.Н. Голикова. – М.: Медицина, 1972. – 454 с.
2. Аничков С.В. Избирательное действие медиаторных средств. – Л.: Медицина, 1974. – 295 с.
3. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – М.: Медицина, 1986. – 278 с.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – 716 с.
5. Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
6. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами. Часть 1. Общие вопросы токсикологии лекарств и наркотиков / под ред. проф. Ю.Ю. Бонитенко и проф. С.П. Нечипоренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 440 с.
7. Софронов Г.А. Экстремальная токсикология: учебник. – СПб.: ЭЛБИ, 2012. – 256 с.
8. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
9. О' Брайн Р.Д. Токсичные эфиры кислот фосфора / пер. с англ. проф. В.И. Розенгарта; под ред. акад. И.Л. Кнунянца. – М.: Мир, 1964. – 631 с.
10. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества / под ред. д-ра хим. наук, проф. Г.А. Сокольского. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Воениздат, 1990. – 272 с.
11. Петренко Э. П. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебное пособие. – Саратов, 2007. – 368 с.

12. Лошадкин Н.А. Некоторые вопросы биохимического механизма и токсикологического действия фосфорорганических ингибиторов холинэстераз // В кн.: Б. Сондерс. Химия и токсикология органических соединений фосфора и фтора – М.: Изд-во. иностр. лит., 1961. – С. 315-418.
13. Голиков С.Н., Долго-Сабуrow В.Б., Елаев Н.Р., Кулешов В.И. Холинергическая регуляция биохимических систем. – М.: Медицина, 1985. – 223 с.
14. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. – М.: Медицина, 1977. – 293 с.
15. Каган Ю.С., Кокшарева Н.В., Жминько П.Г. Блокаторы холинэстеразы // Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 176-235.
16. Wiener S. W., Hoffman R. S. J. Nerve agents: a comprehensive review // *Intens. Care Med.* – 2004. – Vol. 19, N. 1. – P. 22-37.
17. Голиков С.Н., Розенгарт В.И. Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений. – М.: Медицина, 1960. – 110 с.
18. Голиков С.Н., Розенгарт В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. – Л.: Медицина, 1964. – 382 с.
19. Кузнецов С Г., Голиков С.Н. Синтетические атропиноподобные вещества. – Л.: Медгиз, 1962. – 224 с.
20. Голиков С.Н. Профилактика и терапия отравлений фосфорорганическими пестицидами. – Л.: Медицина, 1968. – 168 с.
21. Голиков С.Н., Заугольников С.Д. Реактиваторы холинэстераз. – Л.: Медицина, 1970. – 166 с.
22. Нечипоренко С.П., Зацепин Э.П. Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ // В кн.: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт токсикологии. 80 лет / под ред. С.П. Нечипоренко, Е.Ю. Бонитенко, А.Н. Петрова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – С. 109-116.
23. Долго-Сабуrow В.Б., Палканова М.С. Действие хлорофоса на митохондриальные мембраны печени белых крыс // *Фармакология и токсикология.* – 1982. – № 4. – С. 67-70.
24. Долго-Сабуrow В.Б. Молекулярные механизмы нейромедиаторных эффектов ацетилхолина // *Нейрохимия.* – 1987. – Т. 6, № 4. – С. 611-621.
25. Dolgo-Saburov V.B., Podosinovichova N.P., Matveev V.I. Cholinergic regulation processes in the liver // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 1980. – Т. 88, № 3. – С. 997-1000.
26. Долго-Сабуrow В.Б. Метаболизм фосфоинозитидов и нейрогуморальная регуляция // *Нейрохимия.* – 1986. – № 3. – С. 306-314.
27. Kosmachev A.B., Fil'ko O.A., Dolgo-Saburov V.B., Filippov V.N., Podosinovichova N.P., Solov'eva N.E. The role adenylate cyclase and phosphoinositide systems of secondary

messengers in regulation of acetylcholine secretion in synapses of the cerebral hemispheres and brain stem in rats // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 1997. V. 60, № 6. – P. 3-6.

28. Подосиновичева И.П., Долго-Сабуров В.Б. Изучение структурно-каталитических особенностей ацетилхолинэстеразы мозга в постнатальном онтогенезе кролика // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 1979. – Т. 15. – С. 120-127.

29. Kosmachev A.B., Philippov V.N., Podosinovicova N.P., Dolgo-Saburov V.B. The presynaptic mechanism of interaction of cholinesterase reactivators and muscarinic antagonist in the animals defence in organophosphate intoxication // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 1997. – V. 60, № 3. – P. 71-74.

30. Подосиновичева Н.П., Горобец Л.Ф., Долго-Сабуров В.Б. Типовая принадлежность пресинаптических М-холинорецепторов различных отделов мозга крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1996. – Т. 122, № 7. – С. 75.

31. Khobotova Z.I., Mukovsky L.A., Kosmachev A.B., Fil'ko O.A., Filippov V.N., Dolgo-Saburov V.B. The role muscarinic receptors in the pathogenesis of a convulsive state induced by corasol in rats // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 1997. – V. 60, № 1. – С. 16-18.

32. Подосиновичева Н.П., Космачев А.Б., Тонкопий В.Д. и др. *Daphnia magna Straus* как объект при исследовании препаратов холинергического типа действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 65, №1. – С. 73-74.

33. Подосиновичева Н.П., Петров В.В., Долго-Сабуров В.Б. *Daphnia magna Straus* – новая модель для изучения антиоксидантного действия водорастворимых препаратов в эксперименте *in vivo* // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 68-70.

34. Иванов М.В., Дубинина Е.Е., Незнанов Н.Г., Михайлов В.А. и др. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. – СПб.: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», 2016.

35. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жияева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // В книге: Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. Всероссийская конференция с международным участием. – 2016. – С. 19-20.

36. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Елаева Н.Л. и др. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 695-699.

37. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Иванов М.Б., Степанов С.В., Скоморохова Е.Б. Изучение нейротрофических маркеров при острых тяжелых отравлениях этанолом // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 31.
38. Швецов А.В., Дюжикова Н.А., Савенко Ю.Н. и др. Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз-3,9 в мозге крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 8. – С. 178-181.
39. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю. и др. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих ГАМК-рецепторы, на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс // Токсикологический вестник. – 2014. – №6 (129). – С. 22-27.
40. Лапина Н.В., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. и др. Экспериментальное моделирование последствий тяжелых острых отравлений веществами депримирующего действия // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний. Мат. IV Всероссийской научно-практической конференции. – 2016. – С. 295-297.
41. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В. и др. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5-4. – С. 1376-1379.
42. Батоцыренова Е.Г., Вакуненко О.А., Золотоверхая Е.А. и др. Показатели антиоксидантной системы в отдаленный период после острого отравления нитратом ртути в эксперименте // Токсикологический вестник. – 2020. – №2 (161). – С. 36-41.
43. Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. и др. Оценка биохимических показателей в тканях головного мозга у крыс в отдаленный период после тяжелого отравления тиопенталом натрия // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 429-435.
44. Кострова Т.А., Щепеткова К.М., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. Концентрация нейротрофических факторов в отдаленном периоде после отравления нейротоксикантами в условиях десинхроноза // Курортная медицина. – 2018. – № 3. – С. 51-53.
45. Щепеткова К.М., Кострова Т.А. Изучение ферментов энергетического обмена в тканях головного мозга лабораторных животных в отдаленном периоде после тяжелого отравления фенилкарбаматом // В сб.: Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье. Тез. XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – 2019. – С. 569-570.
46. Щепеткова К.М., Кострова Т.А. Нейротрофические показатели как маркеры отдаленных последствий поражения ЦНС нейротоксикантами // Промышленная медицина:

вопросы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Мат. научно-практической конференции, посвященной 70-летию Клинической больницы №85 ФМБА. – 2018. – С. 182-183.

47. Кострова Т.А., Жилыева Е.Х., Лисицкий Д.С. и др. Исследование влияния отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия на поведенческие реакции лабораторных крыс в условиях десинхроноза // В сб.: Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии. Тез. докладов. – 2017. – С. 135.

48. Швецов А.В., Батоцыренова Е.Г., Дюжикова Н.А. и др. Исследование сочетанного воздействия тиопентала натрия и дельта-сон индуцирующего пептида на антиоксидантную систему крыс // Токсикологический вестник. – 2016. – № 5 (140). – С. 49-52.

49. Кострова Т.А., Щепеткова К.М., Золотоверхая Е.А. Влияние синтетического производного мелатонина на показатели антиоксидантной системы в отдаленном периоде после острого отравления тиопенталом натрия // Медико-биологические аспекты химической безопасности. Труды III Всероссийской научной конференции молодых ученых. – 2018. – С. 70-71.

50. Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. и др. Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства // Биомедицина. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 125-129.

51. Drobyshev E.J., Solovyev N.D., Gorokhovskiy B.M., Kashuro V.A. Accumulation patterns of sub-chronic aluminum toxicity model after gastrointestinal administration in rats // Biological Trace Element Research. 2018. V.185. 2. С. 384-394.

52. Елаева Н.Л., Иваненко А.А., Великова В.Д. и др. Сравнительный анализ концентрации металлотионеинов в плазме крови людей при использовании двух разных методов определения // Токсикологический вестник. – 2013. – № 4(121). – С. 22-25.

53. Елаева Н.Л., Минаева Л.В., Батоцыренова Е.Г. и др. К вопросу о роли металлотионеинов как маркеров тренированности к физической нагрузке // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 3. – С. 133-136.

54. Батоцыренова Е.Г., Бакулев С.Е., Невзорова Т.Г. и др. Изменение ритмов биохимических показателей при моделировании острого десинхроноза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 8. – С. 155-159.

55. Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. Изменение биохимических показателей в сыворотке крови крыс при хроническом световом десинхронозе // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 450-455.

56. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Кашина Т.В. и др. Влияние десинхроноза на изменение активности фосфоенолпируваткарбоксикиназы // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний. Мат. III Всероссийской научно-практической конференции. – 2015. – С. 154-156.

57. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Степанов С.В. и др. Изменение показателей кислотно-основного состояния при физической нагрузке в условиях десинхроноза // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний. Мат. IV Всероссийской научно-практической конференции. – 2016. – С. 348-349.

58. Батоцыренова Е.Г., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Краснов К.А. Средство коррекции и профилактики состояний, вызванных нарушением суточных ритмов. Патент на изобретение RU 2655813 C1, 29.05.2018.

59. Батоцыренова Е.Г., Гавриленкова Л.П., Гадон В.Л. и др. Средство для коррекции десинхроноза, вызванного нарушением светового режима. Патент на изобретение RU 2660578 C1, 06.07.2018.

60. Лапина Н.В., Стосман К.И., Мелихова М.В. и др. Доклиническое токсикологическое изучение алофаниба – аллостерического ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов 2 типа // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 65-70.

61. Стосман К.И., Сивак К.В. Иммунологические нарушения у крыс при остром отравлении сульфатом кадмия // Medline.ru (Российский биомедицинский журнал). – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 166-175.

62. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Специфические антитела – модуляторы эффектов физиологически активных веществ и ксенобиотиков. Основные феномены // Успехи современной биологии. – 1986. Т.102, вып.2(5). – С. 193-206.

63. Козлов В.К., Щелканова Л.Б. Механизмы «векторного» действия ксенобиотиков. Иммунотоксикологические аспекты // В сб.: Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химических вредных факторов. Тез. докладов I Всесоюзного съезда токсикологов. – Ростов на Дону, 1986. – С. 303-304.

64. Kozlov V.K., Bespalov A.Ya. Immunologic and pharmacological activity of atropine-protein conjugates // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1987. – Т. 102, № 5. – С. 1560-1563.

65. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. и др. Специфические антитела – модуляторы фармакологических эффектов низкомолекулярных лекарств и ксенобиотиков // В сб.: Актуальные проблемы лекарственной токсикологии. Тез. докладов Всесоюзной научной конференции. – Москва, 1990. – С. 62. 43

66. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Специфические антитела – модуляторы эффектов физиологически активных веществ и ксенобиотиков: механизмы осуществления антителами функции модуляторов // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 3. – С. 86-93.

67. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Пути и способы пролонгирования действия лекарственных средств (состояние вопроса и перспективы) // Фармакология и токсикология. – 1989. Т. 52, № 2. – С. 5-15.
68. Гурьянов Г.А., Козлов В.К., Любимов Ю.А. Иммунофармакологические аспекты лиганд-рецепторного взаимодействия // Фармакология и научно-технический прогресс. Мат. VI Всесоюзного съезда фармакологов. Ташкент, 1988. – С. 104.
69. Козлов В.К. Специфические антитела и векторное биораспределение лекарственных и токсичных ксенобиотиков // В сб.: Актуальные проблемы лекарственной токсикологии. Тез. докладов Всесоюзной научной конференции. – Москва, 1990. – С. 137.
70. Козлов В.К., Дрыгина Л.Б., Саноцкий В.И. Перспективы применения фармакокинетического подхода для экстраполяции антидотной эффективности холинолитиков при острых интоксикациях фосфорорганическими пестицидами // В сб.: Актуальные проблемы лекарственной токсикологии. Тез. докладов Всесоюзной научной конференции. – Москва, 1990. – С. 138.
71. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Любимов Ю.А., Гурьянов Г.А., Голиков С.Н. Способ получения эритроцитарного диагностикума для выявления специфических антител (его варианты). Авторское свидетельство SU 1079247 A1, 15.11.1983.
72. Кулешов В.И., Голиков С.Н., Козлов В.К. и др. Способ введения атропина. Авторское свидетельство SU 1113094 A1, 15.05.1984.
73. Козлов В.К., Надеждина Л.Б., Власов Г.П. и др. Полипептиды на основе L-лизина в качестве компонентов полипептидного комплекса, полипептидные комплексы на основе L-лизина в качестве антигенной детерминанты диагностикума и способ получения эритроцитарного диагностикума. Авторское свидетельство SU 1070885 A1, 01.10.1983.
74. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кизимова Г.В., Дрыгина Л.Б. Гемисукцинат бромистого 8-(2-оксиэтил) 8-метил-8-азоний-бицикло [3,2,1]-окт-3-илового эфира α -окси- α , α -дифенилуксусной кислоты в качестве промежуточного продукта для получения синтетических конъюгированных антигенов, специфичных к глипину. Авторское свидетельство SU 1587869 A1, 13.12.1988.
75. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кизимова Г.В., Гурьянов Г.А. Способ получения специфической сыворотки к низкомолекулярным гаптенам, содержащим третичную аминогруппу. Авторское свидетельство SU 1602197 A1, 22.06.1990.
76. Гурьянов Г.А., Козлов В.К., Любимов Ю.А. Специфическая антитоксическая иммунотерапия: достижения и реальные перспективы // Острые токсикозы в клинической практике. Мат. Всесоюзной научной конференции. Баку, 1989. – С. 36–37.

77. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Гафт С.С. Конъюгаты физиологически активных, токсичных и лекарственных соединений // В кн.: Козлов В.К. и др. Основы иммунотоксикологии. Том 1. Общая иммунотоксикология. Иммунотоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания. – М.: Комментарий. 2019. – С. 364-448.

78. Козлов В.К., Гурьянов Г.А., Дрыгина Л.Б., Беспалов А.Я. Иммуноферментный способ идентификации и определения уровня содержания атропиноподобных соединений в биожидкостях и тканях // Острые токсикозы в клинической практике. Мат. научной конференции. – Баку, 1989. – С. 38–39.

79. Козлов В.К., Дрыгина Л.Б., Беспалов А.Я. Идентификация и количественное определение в биожидкостях нейрорептиков и антидепрессантов фенотиазинового ряда иммуноферментным методом // Острые токсикозы в клинической практике. Мат. научной конференции. – Баку, 1989. – С. 35–36.

80. Козлов В.К., Дрыгина Л.Б., Саноцкий В.И. Перспективы применения фармакокинетического подхода для экстраполяции антидотной эффективности холинолитиков при острых интоксикациях фосфорорганическими пестицидами // В сб.: Актуальные проблемы лекарственной токсикологии. Тез. докладов Всесоюзной научной конференции. – Москва, 1990. – С. 138.

81. Козлов В.К. и др. Основы иммунотоксикологии. Том.1 Общая иммунотоксикология. Иммунотоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания. – М.: Комментарий. 2019. – 480 с.

82. Козлов В.К. и др. Основы иммунотоксикологии. Том.2. Частная иммунотоксикология. Объекты химической опасности: иммунотоксикологические аспекты. – М.: Комментарий. 2019. – 384 с.

83. Мулик А.Б., Улесикова И.В., Мулик И.Г., Булатецкий С.В., Шатыр Ю.А. Общая неспецифическая реактивность организма как фактор индивидуализации потребностей, поведенческой и социальной активности человека // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 227-236.

84. Мулик А.Б. Способ прогнозирования ситуативной востребованности алкоголя у женщин репродуктивного возраста. Патент на изобретение RU 2738564 С1, 14.12.2020.