

**МНОГОКРИТЕРИАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ОРИГИНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ
КУПИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ СУДОРОГ, ВЫЗВАННЫХ
КАМФОРой**

Мелехова А.С., Беспалов А.Я., Верведа А.Б., Бондаренко А.А.,

Мельникова М.В., Пономарева А.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА

России»

Резюме. Целью исследования являлась сравнительная оценка противосудорожной эффективности оригинальных соединений вальпроевой кислоты в различных дозировках с использованием релевантных методов математико-статистического анализа. Исследование проведено на 80 белых крысах-самцах, которым для купирования судорожного синдрома вводили оригинальные соединения аминоэфиров вальпроевой кислоты, а также лекарственный препарат сравнения Мидазолам. Модель первично-генерализованных судорог воспроизводилась однократным введением камфоры в дозе 1 г/кг. В результате с помощью применения способа многокритериальной оценки первичных данных выявлена высокая фармакологическая активность у субстанции хинуклидинольный эфир вальпроевой кислоты (ХАВК) в дозировке 10 мг/кг.

Ключевые слова: камфора, судороги, аминоэфир вальпроевой кислоты, противосудорожное действие, многокритериальная оценка.

**MULTICRITERIA ASSESSMENT OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF
ORIGINAL VALPROIC ACID COMPOUNDS FOR THE RELIEF OF PRIMARY
GENERALIZED SEIZURES, CAUSED BY CAMPHOR**

Melekhova A.S., Bespalov A.Y., Verveda A.B., Bondarenko A.A.,

Mel'nikova M.V., Ponomareva A.E.

Federal State Budgetary Institution

*"Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S.N. Golikov of the
FMBA of Russia"*

Abstract. The aim of the study was a comparative assessment of the anticonvulsant efficacy of the original valproic acid compounds in various dosages using relevant methods of mathematical and statistical analysis. The study was conducted on 80 white male rats who were injected with the original compounds of valproic acid aminoesters, as well as the comparison drug Midazolam, to relieve convulsive syndrome. The model of primary generalized seizures was reproduced by a single administration of camphor at a dose of 1 g/kg. As a result, using the method of multicriteria evaluation of primary data, a high pharmacological activity was revealed in the substance of quinuclidinol ether of valproic acid (HAVK) at a dosage of 10 mg/kg.

Keyword: camphor, acute poisoning, seizures, valproic acid amino ester, anticonvulsant action, multi-criteria assessment.

Введение

Инттоксикации химической этиологии, сопровождаемые судорогами, достаточно широко распространены во всем мире. По данным различных исследований раз в жизни однократный приступ судорог испытывали от 5 до 10 % населения Земли [1].

В развитии судорожного синдрома, возникшего вследствие отравления ксенобиотиками или в ходе эпилептогенеза, активно задействованы ГАМК-ергическая, глутаматергическая, адренергическая и холинергическая, а также серотонинергическая, дофаминергическая, гистаминергическая и аденозинергическая системы [2].

В клинической практике, особенно при оказании неотложной помощи при развитии токсического судорожного синдрома, а также на этапах медицинской эвакуации пострадавших, требуются лекарственные средства с умеренно быстрым (десятки минут) и длительным (не менее 6–8 часов) противосудорожным действием, способные подавлять судорожную готовность мозга, потенцировать действие средств купирования судорожных реакций (возможность снижения дозы и кратности их применения).

Лекарственные препараты на основе вальпроевой кислоты являются препаратами первого выбора с многочисленными доказательствами противосудорожной эффективности. Считается, что вальпроевая кислота оказывает прямое действие на мембраны клеток, уменьшая пароксизмальные разряды нейронов, модулирует натриевые, кальциевые и калиевые каналы. Кроме того, вальпроевая кислота модулирует активность глутамата. Вальпроаты могут повышать внеклеточный уровень серотонина и дофамина в гиппокампе и стриатуме, описан ее антидепрессивный эффект [3].

В ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России в 1970–1990-х годах был разработан методический подход, апробированный в том числе и на вальпроевой кислоте. У субстанции химически модифицируется определённая структурная группировка, способствующая его связыванию с белковыми образованиями в месте введения, замедлению всасывания и медленному высвобождению активной части молекулы. При этом происходит увеличение длительности действия лекарственного средства и повышение его безопасности, так как пиковые концентрации вещества не создаются.

Актуальность работы определяется необходимостью поиска, разработки и внедрения оригинальных отечественных лекарственных средств, способных самостоятельно устранять проявления токсического судорожного синдрома или применяться в качестве средств адъювантного действия в комплексной терапии судорожных состояний.

Традиционный цикл разработки новых лекарственных средств насчитывает более 30 стадий и является весьма длительным и трудоемким процессом со слабым согласованием отдельных звеньев [4]. Благодаря применению комбинаторной химии в последнее время перечень биологически активных соединений как объектов фармакологических исследований постоянно увеличивается. Эта тенденция стимулирует развитие новых подходов уже на стадии отбора наиболее перспективных кандидатов. Среди них популярным является так называемый фильтрующий метод, основанный на сортировке группы исследуемых соединений по различным свойствам, характер и приоритетность которых определяется на основании требований, предъявляемых к конечному продукту [5]. Фильтрующий метод отбора представляет собой последовательную сортировку группы тестируемых соединений по биологическим и физико-химическим характеристикам. С математико-статистической точки зрения сущность метода состоит в сравнении, сортировке и последовательном удалении кандидатов с наихудшими свойствами по каждому из множества признаков.

К основным недостаткам фильтрующего метода, на наш взгляд, следует отнести:

- невозможность полноценной реализации метода при значительном количестве используемых для фильтрации биологических и физико-химических характеристик, превышающем число перспективных кандидатов;

- высокая вероятность «удаления» на одном из этапов фильтрующей процедуры перспективных кандидатов по совокупности всех критериев при низкой значимости одного из них;

- отсутствие процедуры для выделения наиболее перспективных из оставшихся после проведения фильтрации кандидатов.

Для повышения эффективности выбора перспективных кандидатов противосудорожных препаратов целесообразно использование многокритериального подхода, нивелирующего основные недостатки фильтрующего метода. Многокритериальная оценка подразумевает проведение различных процедур, которые позволяют нормировать и унифицировать первичные данные для последующего свертывания информации. Интегральная оценка включает этап объединения разнородных (многокритериальных) оценок с учетом их вклада в общую оценку [6]. Как правило, величину вклада (вес) определяют с использованием экспертных оценок или других методов, например, формулы Фишберна.

Целью исследования является сравнительная оценка противосудорожной эффективности оригинальных соединений вальпроевой кислоты в различных дозировках с использованием релевантных методов математико-статистического анализа при судорогах, вызванных камфорой.

Материалы и методы

В исследовании в качестве тест-системы были использованы беспородные белые крысы, поступившие из питомника НИЦ «Курчатовский институт» – ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская область. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными санитарным врачом РФ от 29.08.2014 № 51 в поликарбонатных клетках группами по 10 особей одного пола, на гипоаллергенном подстиле «Золотой кот», корм «Комбикорм ЛБК-120», приготовленный ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», вода ГОСТу "Вода питьевая" Р 51232-98 и СанПиН 2.1.4.1074-01. Содержание животных осуществлялось в контролируемых условиях окружающей среды ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности воздуха 30–70 %), с 12-ти часовым циклом освещения. Протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Изучение фармакологической активности субстанций аминоэфиров вальпроевой кислоты, синтезированных в лаборатории синтеза ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА

России, проводили на модели судорог, вызванных камфорой, оказывающей прямое действие на возбудимость нейрональных мембран независимо от синаптических влияний [7], в сравнении с зарегистрированным лекарственным препаратом Мидазолам.

Моделирование судорожного состояния с помощью камфоры. Моделирование судорожного состояния у крыс проводилось путём введения 50 % раствора камфоры в дозе 1 г/кг внутривентриально в объеме 0,2 мл/100 г. Выбранная доза соответствует летальной дозе 99 % LD₉₉, что подтверждено серией экспериментов. При введении дозы 1 г/кг у большинства крыс наблюдались нарастающие с разной интенсивностью тонические, клонические судороги, экстензии. После 20–30 минут от начала судорог животные занимали боковое положение с длительными судорожными пароксизмами.

В качестве средств для фармакологической терапии судорог использовали: хинуклидинольный эфир вальпроевой кислоты (ХАВК), аминоэфир вальпроевой кислоты (гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата) (АВК №3) [8], мидазолам – раствор для в/в и в/м введения 5 мг/мл, в ампулах по 1 мл производства ФГУП «Московский эндокринный завод», вводили сразу после введения судорожного агента – камфоры, однократно, внутримышечно. В последнее время при судорожном синдроме все чаще рекомендуют применение мидазолама (в дозе около 2,2 мг/кг), препарата имидазобензодиазепинового ряда, продемонстрировавшего преимущества при сравнительном изучении фармакокинетики [9, 10].

Группы для исследования: камфора в дозе 1000 мг/кг (К); камфора в дозе 1000 мкг/кг и мидазолам в дозе 1.8 мг/кг (К+мидазолам_1.8); камфора в дозе 1000 мкг/кг и АВК №3 в дозе 43 мг/кг (К+АВК №3_43); камфора в дозе 1000 мкг/кг и АВК №3 в дозе 21.5 мг/кг (К+АВК №3_21.5); камфора в дозе 1000 мкг/кг и ХАВК в дозе 21 мг/кг (К+ХАВК_21); камфора в дозе 1000 мкг/кг и ХАВК в дозе 10 мг/кг (К+ХАВК_10); камфора в дозе 1000 мкг/кг и ХАВК в дозе 5 мг/кг (К+ХАВК_5); камфора в дозе 1000 мкг/кг и ХАВК в дозе 10 мг/кг концентрированный в объеме 84 мкл/кг (К+ХАВК_10_К).

К основным анализируемым показателям эффективности были отнесены: латентный период наступления судорог (ЛПС); время наступления гибели (ВНГ); выживаемость – доля выживших животных (ДВЖ); взвешенная по времени суммы баллов (ВВСБ); максимальная балльная оценка судорожного синдрома (МБ); количество пароксизмов тонических и клонико-тонических судорог (КТС); количество пароксизмов клонических судорог (КС); количество пароксизмов легких судорог (ЛС); латентный период наступления судорог выраженностью более 3 баллов (ЛПС_3б).

Оценку информативности (веса) каждого критерия осуществляли методом парных сравнений (*тест Саати*) [11] путем экспертного опроса.

Для получения итоговых оценок использовали метод *AK&M* [12], включающий совокупность следующих этапов:

а) построение таблицы с исходными данными;

б) вычисление значения вектора локальных приоритетов (ВЛП) по выбранной формуле. Выбор формулы осуществляется по правилу:

– если увеличение показателей среди альтернатив по тому или иному критерию приводит к улучшению качества, используют формулу (1) для расчета элементов ВЛП;

– если увеличение показателей среди альтернатив по тому или иному критерию приводит к ухудшению качества, используют формулу (2) для расчета элементов ВЛП:

$$u_{ij} = \frac{c_{ij} - c_{ij}^{\min}}{c_{ij}^{\max} - c_{ij}^{\min}} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

$$u_{ij} = \frac{c_{ij}^{\max} - c_{ij}}{c_{ij}^{\max} - c_{ij}^{\min}} \cdot 100 \%. \quad (2)$$

ВЛП рассчитывают для каждой исследуемой субстанции по каждому из критериев.

в) вычисление значения вектора глобальных приоритетов (ВГП) путем суммирования по каждому из критериев произведения ВЛП*Вес для взвешенных (метод парных сравнений) критериев.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программы Statistica 13.0 (Statsoft, США). Данные представлены в виде медианы (Me), минимального (Min) и максимального (Max) значений и численности выборки (N). Качественные данные представляли в виде абсолютной частоты n (встречаемость признака), относительной частоты (Отн, %) или n/N . Для сравнения нескольких независимых выборок, представленных количественными переменными, применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. При сравнении качественных показателей (долей) и оценки статистической значимости обнаруженных различий в частоте их появления для нескольких групп использовали критерий Фишера $2 \times N$.

Результаты исследований

Результаты сравнительной оценки противосудорожной эффективности представлены в таблицах 1–2.

Таблица 1

Сравнительная оценка ЛПС, мин, у самцов крыс после внутримышечного введения исследуемых субстанций

Группа	Значения переменной				p-значение межгрупповых различий ¹
	N	Me	Min	Max	
Латентный период наступления судорог (ЛПС)					
К	15	5.2	2.2	13.8	0.001*
К+мидазолам_1.8	6	6.1	2.3	8.6	
К+АВК №3_21.5	10	2.0	1.4	5.2	
К+АВК №3_43	10	2.7	1.2	7.6	
К+ХАВК_5	10	1.8	1.4	8.6	
К+ХАВК_10	11	2.1	1.5	4.1	
К+ХАВК_21	10	4.0	1.4	16.6	
К+ХАВК_10_К	9	2.3	1.4	3.5	
Латентный период наступления судорог выше 3 баллов (ЛПС_36)					
К	15	6.2	0.0	42.0	0.304
К+мидазолам_1.8	6	7.2	0.0	21.5	
К+АВК №3_21.5	10	5.7	0.0	11.2	
К+АВК №3_43	10	6.2	0.0	12.2	
К+ХАВК_5	11	6.2	2.1	19.2	
К+ХАВК_10	10	0.0	0.0	9.3	
К+ХАВК_21	10	5.9	0.0	10.5	
К+ХАВК_10_К	9	8.0	5.2	42.3	
Время наступления гибели					
К	15	17.5	13.4	1410.0	0.001*
К+мидазолам_1.8	6	572.0	42.0	1410.0	
К+АВК №3_21.5	10	14.5	11.0	3270.0	
К+АВК №3_43	8	17.3	9.2	59.0	
К+ХАВК_5	11	18.1	9.3	720.0	

K+ХАВК_10	5	15.2	9.4	24.4	
K+ХАВК_21	10	11.4	0.0	13.6	
K+ХАВК_10_K	9	2.3	1.4	3.5	
Взвешенная по времени суммы баллов					
K	15	48.0	3.0	201.0	0.012*
K+мидазолам_1.8	6	109.5	63.0	129.0	
K+АВК №3_21.5	10	51.0	36.0	135.0	
K+АВК №3_43	10	52.5	39.0	78.0	
K+ХАВК_5	11	60.0	18.0	228.0	
K+ХАВК_10	10	36.0	3.0	60.0	
K+ХАВК_21	10	42.0	12.0	66.0	
K+ХАВК_10_K	9	42.0	30.0	114.0	
Максимальная балльная оценка судорожного синдрома					
K	15	4.0	1.0	6.0	0.009*
K+мидазолам_1.8	6	4.0	3.0	4.0	
K+АВК №3_21.5	10	4.5	3.0	6.0	
K+АВК №3_43	10	4.0	1.0	5.0	
K+ХАВК_5	11	4.0	4.0	5.0	
K+ХАВК_10	10	3.0	1.0	5.0	
K+ХАВК_21	10	5.0	3.0	6.0	
K+ХАВК_10_K	9	4.0	4.0	6.0	
Количество пароксизмов легких судорог					
K	15	1.0	0.0	11.0	0.005*
K+мидазолам_1.8	6	3.5	2.0	7.0	
K+АВК №3_21.5	10	2.0	0.0	4.0	
K+АВК №3_43	10	2.0	0.0	5.0	
K+ХАВК_5	11	7.0	3.0	19.0	
K+ХАВК_10	10	2.0	1.0	7.0	
K+ХАВК_21	10	3.5	0.0	11.0	
K+ХАВК_10_K	9	5.0	3.0	16.0	
Количество пароксизмов клонических судорог					
K	15	0.0	0.0	9.0	0.029*
K+мидазолам_1.8	6	3.5	1.0	7.0	
K+АВК №3_21.5	10	2.0	0.0	6.0	

K+ABK №3_43	10	2.5	0.0	6.0	
K+XABK_5	11	6.0	2.0	9.0	
K+XABK_10	10	1.0	0.0	5.0	
K+XABK_21	10	2.5	0.0	4.0	
K+XABK_10_K	9	5.0	3.0	16.0	
Количество пароксизмов тонических и клонико-тонических судорог					
K	15	4.0	0.0	17.0	0.072
K+мидазолам_1.8	6	1.0	0.0	9.0	
K+ABK №3_21.5	10	4.0	0.0	7.0	
K+ABK №3_43	10	4.5	0.0	6.0	
K+XABK_5	11	5.0	1.0	10.0	
K+XABK_10	10	0.0	0.0	8.0	
K+XABK_21	10	3.0	1.0	5.0	
K+XABK_10_K	9	2.0	1.0	4.0	
Примечания:					
1 – ¹ – р-значение в Kruskel-Wallis ANOVA;					
2 – * – различия между всеми группами статистически значимы (p≤0.05)					

Таблица 2

Сравнительная оценка ДВЖ самцов крыс после внутримышечного введения исследуемых субстанций

Группа	Значения переменной			р-значение межгрупповых различий ¹
	N	n	Отн., %	
К	15	0	0.0	0.001*
К+мидазолам_1.8	6	0	0.0	
К+АВК №3_21.5	10	0	0.0	
К+АВК №3_43	10	2	20.0	
К+ХАВК_5	11	0	0.0	
К+ХАВК_10	10	5	50.0	
К+ХАВК_21	10	1	10.0	
К+ХАВК_10_К	9	0	0.0	
Примечания: ¹ – р-значение критерия Фишера 2xN; * – различия между всеми группами статистически значимы (p≤0.05)				

Анализ данных таблиц 1–2 показал, что практически все анализируемые переменные вносили статистически значимый вклад в установление различий между группами за исключением ЛПС_36 (переменная КТС находилась близко к уровню установления статистически значимых различий). Поэтому при использовании многокритериальной оценки исследуемых лекарственных средств в различных дозировках переменную ЛПС_36 не использовали.

Многокритериальная оценка результатов первичной оценки эффективности лекарственных средств

Оценку информативности (веса) каждого критерия осуществляли методом парных сравнений (*тест Саати*) путем экспертного опроса. Результаты в порядке убывания информативности (веса) представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты оценки информативности (веса) анализируемых критериев

Критерий	Вес
ДВЖ	0.318
ВВСБ	0.225
ВНГ	0.169
МБ	0.118
КТС	0.067
ТС	0.046
ЛС	0.034
ЛПС	0.023

Расчет значения вектора глобальных приоритетов (ВГП) проводили путем суммирования по каждому из критериев произведения ВЛП*Вес. Результаты проведенных вычислений представлены в таблице 4. Анализируемые субстанции упорядочены по мере снижения их эффективности.

Таблица 4

Результаты ранжирования противосудорожных образцов по совокупности биологических и физико-химических характеристик
(взвешенные критерии)

Номер образца	ВГП, %	Ранг
К+ХАВК_10	81.0	1
К+АВК №3_43	43.2	2
К	36.3	3
К+мидазолам_1.8	34.7	4
К+ХАВК_21	34.3	5
К+ХАВК_10_К	33.3	6
К+АВК №3_21.5	28.6	7
К+ХАВК_5	21.7	8

Анализ данных показал, что наиболее эффективным из исследуемых лекарственных субстанций является ХАВК в дозировке 10 мг/кг с вектором глобальных приоритетов в 81 %. Субстанция АВК №3 в дозе 43,0 мг/кг по всем исследуемым критериям в 2 раза (43,2 %) меньше по сравнению с ХАВК_10 обладает фармакологической эффективностью противосудорожного синдрома, вызванного камфорой. Остальные субстанции в исследуемых дозах проявляют более низкую эффективность по суммарному критерию (от 21,7 до 34,7 %) и большую токсичность по сравнению с группой камфора без лечения (36,3 %). Отдельно хочется отметить группу ХАВК_10_К (концентрированный раствор с объемом введения 84 мкл/кг крысы). Из полученных данных видно, что более концентрированный раствор одной и той же дозы 10 мг/кг обладает заметно более низкой интегральной фармакологической активностью (81 % против 33,3 %). В клинической картине наблюдалось укорочение ЛП наступления судорог, выраженность судорожного синдрома усиливалась по сравнению с группой без лечения и время наступления гибели животного укорачивалось. Возможно, данный эффект связан с высокой липофильностью соединений аминоэфиров вальпроевой кислоты и второй компонент хинуклидил-3-бензилат быстро всасываясь в кровоток, увеличивает токсический эффект камфоры.

Обсуждение полученных результатов

Представленные данные продемонстрировали, что при лечении судорожного синдрома, вызванного камфорой, проявляется высокая фармакологическая активность у субстанции ХАВК в дозировке 10 мг/кг даже в сравнении с зарегистрированным

лекарственным препаратом Мидазолам, применяющемся в клинической практике как противосудорожное средство.

По нашему мнению, лечебная эффективность субстанции ХАВК обусловлена тем, что при взаимодействии аминогруппы молекулы с анионным центром М-холинорецептора в ЦНС происходит гидролиз эфира и быстрое действие одного из компонентов на купирование тяжелых проявлений камфорного отравления, а далее происходит постепенное высвобождение вальпроевой кислоты, которая, в свою очередь, предотвращает возможность рецидива судорог. Известен ряд работ по синтезу эфиров и амидов вальпроевой кислоты, а также по попыткам применения этих соединений в качестве «пролекарств» – веществ, приобретающих целевую фармакологическую активность после биотрансформации в условиях *in vivo* [13, 14]. В эксперименте на животных продемонстрировано, что субстанция аминокэфира вальпроевой кислоты обеспечивает снижение летальности при острых отравлениях ингибиторами ацетилхолинэстеразы, продолжительность судорожного синдрома практически в три раза меньше, чем в группе крыс без лечения и достоверно (более, чем в 2 раза) меньше, чем в группе животных, пролеченных атропином [14].

Применение многокритериальной оценки с использованием взвешенных критериев показало возможность обоснованного ранжирования кандидатов по совокупности всех критериев без удаления (фильтрации) лекарственных средств, обладающих «слабыми» свойствами по отдельным признакам.

Выводы

В результате выполнения данного исследования можно заключить следующее.

1. Наиболее фармакологически эффективной из исследуемых лекарственных субстанций является ХАВК в дозировке 10 мг/кг с вектором глобальных приоритетов в 81%.
2. Целесообразно дальнейшее углублённое изучение терапевтической эффективности и безопасности оригинальных субстанций – аминокэфира вальпроевой кислоты с целью разработки новых средств лечения отравлений веществами судорожного действия.
3. Проведенное исследование позволило рационально решить практическую задачу поиска лекарственных препаратов с заданными свойствами и сократить сроки исследований. В перспективе масштабная реализация представленных подходов должна способствовать повышению производительности исследований и доказательности полученных результатов на всех этапах разработки новых лекарственных средств, а также оценке конкурентоспособности конечной продукции и эксклюзивности создаваемой интеллектуальной собственности.

Список литературы

1. Аниол В.А., Иванова-Дятлова А.Ю., Тишкина А.О., Гуляева Н.В. Единичный эпизод генерализованных судорог сопровождается развитием нарушений функции кратковременной памяти у крыс. *Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга»*. Санкт-Петербург, 24-26 июня 2014 г. Санкт-Петербург: 2014.
2. Chen H.Y., Albertson T.E., Olson K.R. Treatment of drug-induced seizures. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016; 81(3): 412-419.
3. Laurence L. Brenton. Mc Graw Hill. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 2ND Edition. Editors Randa Hital-Dandan, Education, Medical, New-York; 2014.
4. Irwin W.J, Scott D.K. Hplc in pharmaceutical analysis. *Chemistry in Britain*. 1982; 18(10): 708-718.
5. Rossi D.T., Sinz M.W. *Mass spectrometry in Drug Discovery*: NY – Basel: Marsel Dekker, Inc.; 2005.
6. Подиновский В.В., Потапов М.А. Метод взвешенной суммы критериев в анализе многокритериальных решений: pro et contra. *Бизнес информатика*. 2013; 3 (25): 41-48.
7. Vetter I., Hein A., Sattler S., et al. Amplified cold transduction in native nociceptors by M-channel inhibition. *J. Neurosci.* 2013; 33(42): 16627-16641.
8. Беспалов А.Я., Прокопенко Л.И., Горчакова Т.Л., Козлов В.К., и др. Гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2пропиленаноата, обладающий холинолитической и противосудорожной активностью: пат. 2714135 Рос. Федерация: МПК C07D 295/03 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61P 21/02 (2006.01); № 2019137931.
9. Alozi M., Rawas-Qalaji M. Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. *Crit. Rev. Toxicol.* 2020; 50(9): 764-779.
10. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliat. Care Soc. Pract.* 2020; 14: 1-14.
11. Саати Т. *Принятие решений. Метод анализа иерархий: Пер. с англ.* М.: Радио и связь; 1993.
12. Шихалёв А.М., Хафизов И.И. *Многокритериальные задачи принятия решений в управлении качеством: учеб. пособие*. Казань: Издательство Казанского университета; 2020.
13. Scott K.R., Adesioye S., Ayuk P.B. et al. Synthesis and Evaluation of Amino Analogues of Valproic Acid. *Pharmaceutical Research*. 1994; 11: 571-574. URL: <https://doi.org/10.1023/A:1018978918921>.

14. Мелехова А.С., Петров А.Н., Беспалов А.Я., и др. Экспериментальная фармакотерапия судорожного синдрома при моделировании тяжёлого отравления карбаматом. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2019; 20(2): 294-306.