

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Колбасова Т.А.<sup>1</sup>, Чалисова Н.И.<sup>1,2</sup>, Егозова Е.С.<sup>3</sup>, Иванова П.Н.<sup>2</sup>, Краснов К.А.<sup>1</sup>, Беспалов А.Я.<sup>1</sup>

# Оценка эффективности цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты для фармакологической коррекции последствий цитотоксического действия судорожных ядов

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** В настоящее время актуальной проблемой является поиск веществ, которые можно использовать в качестве препаратов фармакологической коррекции последствий цитостатического поражения судорожными ядами. Известно, что печень является первым органом, сталкивающимся с любой чужеродной молекулой, переносимой портальным кровотоком, и она подвергается наибольшему повреждению.

**Цель исследования** – изучение влияния цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты на развитие органотипической культуры ткани печени крыс после отравления 2-(диметиламинометил) фениловым эфиром диметилкарбаминовой кислоты гидрохлоридом.

**Материал и методы.** В эксперименте были использованы белые 3-месячные крысы-самцы линии Вистар. Для изучения воздействия исследуемых веществ была выбрана ткань печени и применен метод органотипического культивирования. Было смоделировано отравление судорожными ядами с помощью 2-(диметиламинометил) фенилового эфира диметилкарбаминовой кислоты гидрохлорида и применен цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты в качестве препарата фармакологической коррекции последствий повреждения тканей печени.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о том, что при действии 2-(диметиламинометил) фенилового эфира диметилкарбаминовой кислоты гидрохлорида, моделирующего действие судорожных ядов на клетки печени, происходит угнетение их клеточной пролиферации. Также было установлено, что цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты устраняет ингибирующее действие 2-(диметиламинометил) фенилового эфира диметилкарбаминовой кислоты гидрохлорида на пролиферацию культуры ткани печени.

**Заключение.** Полученные в экспериментах данные доказывают эффективность применения цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты в качестве препарата фармакологической коррекции последствий воздействия судорожных ядов, а также создают базу для его дальнейшего изучения.

**Ограничения исследования.** Исследование выполнено на культуре клеток печени крыс, для экстраполяции данных на весь организм требуется учитывать данные токсикодинамики и токсикокинетики.

**Ключевые слова:** токсическое действие; судорожные яды; цитостатики; пестициды; пролиферация

**Соблюдение этических стандартов.** Животные содержались в соответствии с требованиями межгосударственного стандарта ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2015 г. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст.

**Для цитирования:** Колбасова Т.А., Чалисова Н.И., Егозова Е.С., Иванова П.Н., Краснов К.А., Беспалов А.Я. Оценка эффективности цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты для фармакологической коррекции последствий цитотоксического действия судорожных ядов *Токсикологический вестник*. 2023; 31(1): 18-23. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-1-18-23>

**Для корреспонденции:** Тасия Александровна Колбасова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии «Института токсикологии» Федерального медико-биомедицинского агентства, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: tasia.pcma.le4@mail.ru

**Участие авторов.** Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: September 01, 2022 / Принята в печать: 2023 / Опубликовано: 28 февраля 2023

Kolbasova T.A.<sup>1</sup>, Chalisova N.I.<sup>1,2</sup>, Egozova E.S.<sup>3</sup>, Ivanova P.N.<sup>2</sup>, Krasnov K.A.<sup>1</sup>, Beshpalov A.Ya.<sup>1</sup>

# Protective influence of the zinc complex of 1-butylvioluric acid on the development of the liver tissue culture in the presence of convulsive poisons

<sup>1</sup>Institute of Toxicology of Federal Medico-Biomedical Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Herzen University, St. Petersburg, Russian Federation

**Introduction.** Currently, the actual problem is the search for substances that can be used as drugs for the pharmacological correction of the effects of cytostatic damage by convulsive poisons. It is known that the liver is the first organ to encounter any foreign molecule carried by the portal bloodstream, and it is the most damaged.

*The aim of this work* was to study the effect of the zinc complex of 1-butylvioluric acid on the development of an organotypic culture of rat liver tissue after poisoning with 2-(dimethylaminomethyl)phenyl ester of dimethylcarbamic acid hydrochloride.

**Material and methods.** White 3-month-old male Wistar rats were used in the experiment. To study the effects of the test substances, liver tissue was selected and the method of organotypic cultivation was applied. Poisoning with convulsive poisons was modeled using 2-(dimethylaminomethyl)phenyl ester of dimethylcarbamic acid hydrochloride and the zinc complex of 1-butylvioluric acid was used as a drug for pharmacological correction of the effects of liver tissue damage.

**Results.** The data obtained indicate that under the action of 2-(dimethylaminomethyl) phenyl ester of dimethylcarbamic acid hydrochloride, which simulates the effect of convulsive poisons on liver cells, their cell proliferation is inhibited. It was also found that the zinc complex of 1-butylvioluric acid eliminates the inhibitory effect of 2-(dimethylaminomethyl)phenyl ester of dimethylcarbamic acid hydrochloride on the proliferation of liver tissue culture.

**Research limitations.** The study was performed on a culture of rat liver cells; to extrapolate data to the whole organism, it is necessary to take into account the data of toxicodynamics and toxicokinetics.

**Conclusion.** Thus, the data obtained in the experiments prove the effectiveness of the use of the zinc complex of 1-butylvioluric acid as a drug for the pharmacological correction of the consequences of exposure to convulsive poisons, and also create a basis for its further study.

**Keywords:** *toxic effect; convulsive poisons; cytostatics; pesticides; proliferation*

**Compliance with ethical standards.** Animals were kept in accordance with the requirements of GOST 33044–2014 dated 08/01/2015 “Principles of good laboratory practice”.

**For citation:** Kolbasova T.A., Chalisova N.I., Egozova E.S., Ivanova P.N., Krasnov K.A., Beshpalov A.Ya. Protective effect of the zinc complex of 1-butylvioluric acid on the development of liver tissue culture in the presence of convulsive poisons. *Toxikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(1): 18-23. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-31-1-18-23> (in Russian)

**For correspondence:** *Taisiya A. Kolbasova*, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology of the «Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biomedical Agency, 192019, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: [tasia.pcma.le4@mail.ru](mailto:tasia.pcma.le4@mail.ru)

## Information about the authors:

Kolbasova T.A., <https://orcid.org/0000-0003-1646-1760>; Scopus Author ID: 57209853108

Chalisova N.I., <https://orcid.org/0000-0002-2371-0043>; Scopus Author ID: 7006310236

Egozova E.S., <https://orcid.org/0000-0002-0055-3778>

Ivanova P.N., <https://orcid.org/0000-0003-3308-440X>; Scopus Author ID: 57203746785

Krasnov K.A., <https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>; AuthorID: 355846

Beshpalov A.Ya., <https://orcid.org/0000-0003-3537-9930>; AuthorID: 726761

**Author contribution.** All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

## Введение

Острые отравления веществами, стимулирующими центральную нервную систему (ЦНС) и индуцирующие двигательные расстройства в виде гиперкинезов и судорог, в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди интоксикаций химической этиологии [1]. Пестициды являются яркими представителями антихолинэстеразных ядов, вызывающих судорожный синдром. Среди них отдельную группу занимают карбаматы, являясь обратимыми ингибиторами антихолинэстеразы [2].

Печень является наиболее чувствительным и основным органом-мишенью воздействия карбаматов и других пестицидов, она играет важную роль в их метаболизме и детоксикации [3]. Известно, что изменения гистоструктур печени после подавления активности холинэстераз возникают без участия специфического холинэргического компонента [1, 2]. Метаболическая активация пестицидов в печени может привести к образованию высокореактивных промежуточных соединений, способных нарушать различные клеточные функции, что приводит к цитотоксическим изменениям, генотоксичности и некрозу клеток, соответственно [1, 3, 4]. Учитывая, что эти метаболические реакции происходят преимущественно в микросомах печени, можно ожидать раннюю гепатотоксичность на биохимическом уровне как одно из самых ранних токсических эффектов пестицидов. В связи с этим ткани печени могут служить моделью для определения эффективности препаратов для фармакологической коррекции последствий отравлений антихолинэстеразными ядами [5].

Одним из наиболее адекватных методов быстрого скринингового исследования влияния различных веществ на процессы регенерации на клеточном уровне является метод органотипического культивирования тканей живого организма [6]. Этот метод позволяет изучить местное воздействие исследуемых соединений, то есть исключить системные эффекты нервной и эндокринной систем, действующих в целостном организме [7]. Кроме того, в органотипической культуре имеется иерархическая соподчиненность различных клеточных популяций, в отличие от диссоциированной культуры клеток, что позволяет сохранять нормальные тканевые взаимодействия между отдельными клетками [6, 7]. Поэтому с помощью метода органотипического культивирования можно исследовать влияние биологически активных веществ не просто на разрозненные клетки, а на ткань определённого органа в целом.

Таким образом, актуальной является проблема поиска веществ, способных активировать процессы восстановления и устранения повреждений, возникающих в результате цитостатического поражения клеток печени при отравлении судорожными ядами. Известно, что производные виолуровой кислоты обладают выраженным антиоксидантным, антигипоксантным и мембраностабилизирующим действием. Доказано, что одним из механизмов их действия является изменение метаболизма, а именно повышение выживаемости клеток при дефиците кислорода и уменьшение повреждающего действия продуктов свободно-радикального окисления. В связи с этим представляется возможным выбрать одно из производных виолуровой кислоты в качестве препарата фармакологической коррекции цитостатического действия судорожных ядов.

*Цель работы* – исследование влияния цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты на развитие органотипической культуры ткани печени крыс после отравления 2-(диметиламинометил) фениловым эфиром диметилкарбаминовой кислоты гидрохлоридом.

## Материал и методы

Экспериментальное исследование проводилось на 200 фрагментах печени 3-месячных крыс-самцов линии Вистар, которые подвергались эвтаназии при вдыхании паров эфира. Ткани печени извлекались в ламинарном боксе при наличии потока стерильного воздуха, разделялись на фрагменты величиной около 1 мм<sup>3</sup> и затем 20–25 таких фрагментов помещались на дно чашки Петри, покрытое полилизинном, на расстоянии 3 мм друг от друга [6]. Далее чашки Петри с прикрепленными эксплантатами заливали 3 мл питательной среды. Питательная среда имела pH 7,2, содержала 35% раствора Хенкса, 35% среды Игла, 25% фетальной сыворотки теленка [6, 7]. В среду добавляли глюкозу (0,6%) и гентамицин (100 ЕД/мл) [6]. Далее, в приготовленную питательную среду добавлялись исследуемые вещества.

*1-я (контрольная) группа* – чашки Петри, в которых эксплантаты развивались в культуральной среде, были без добавления исследуемых веществ.

*2-я группа* – чашки Петри с добавлением 2-(диметиламинометил) фениловый эфир диметилкарбаминовой кислоты гидрохлорид (фенилкарбамат – ФК), в ранее подобранной эффективной концентрации 0,5 мкг/мл, который был синтезирован в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова

и выбран в качестве моделирования воздействия судорожного яда [8].

**3-я группа** – чашки Петри с добавлением 1-н-бутил-5-гидроксииминогексагидропири-мидин-2,4,6-трионата цинка ацетата дигидрата (цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты – КЗ), который был выбран в качестве препарата фармакологической коррекции в ранее подобранной эффективной концентрации 0,2 мг/мл. Цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты является производным виолуровой кислоты и был синтезирован в лаборатории медицинских проблем химической безопасности ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова [9]. В ранее проведенных исследованиях данный препарат показал высокую антиоксидантную, антигипоксантную активность [10].

**4-я группа** – чашки Петри с добавлением комбинации фенолкарбамата и цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты.

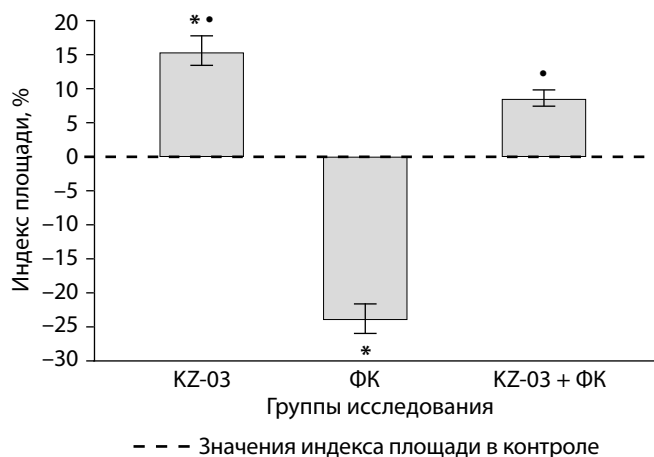
Затем все исследуемые чашки Петри помещались в термостат. Культивирование эксплантатов тканей осуществлялось при  $37 \pm 0,1$  °C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 сут. Через трое суток с использованием фазово-контрастного микроскопа морфометрическим методом оценивали влияние указанных соединений на развитие эксплантатов. Рассчитывали индекс площади (ИП) эксплантатов (отношение площади всего эксплантата совместно с периферической зоной роста к площади центральной зоны эксплантата) [6, 7]. Контрольное значение ИП принимали за 100%, все остальные ИП выражали в процентах к контролю.

Достоверность различий ИП контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали при помощи *U*-критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи компьютерной программы Excel с надстройкой AtteStat.

## Результаты и обсуждение

На рисунке представлены результаты исследований изменений индекса площади эксплантатов при введении в культуру тканей печени крыс фенолкарбамата и цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты.

В результате проведенного экспериментального исследования было показано, что введение в питательную среду, содержащую культуру тканей печени крыс, судорожного яда фенолкарбамата, вызывало частичное ингибирование пролиферации клеток, что приводило к статистически достоверному уменьшению индекса площади на 24% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контрольными значениями.



Влияние фенолкарбамата и цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты на развитие органотипической культуры клеток печени крыс.

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  
• –  $p < 0,05$  по сравнению с группой КЗ-03 + ФК.

Influence of phenylcarbamate and zinc complex of 1-butylvioluric acid on the development of organotypic culture of rat liver cells.

\* –  $p < 0,05$  compared to the control; • –  $p < 0,05$  compared to the group, with the addition of phenylcarbamate.

При исследовании развития эксплантов при изолированном введении цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты, используемого в качестве препарата фармакологической коррекции, выявлено достоверное увеличение ИП, по сравнению с контрольной группой на 15% ( $p < 0,05$ ) и на 39%, по сравнению с группой с добавлением фенолкарбамата.

При сочетанном введении фенолкарбамата с цинковым комплексом 1-бутилвиолуровой кислоты в культуральную среду происходило устранение его угнетающего эффекта на эксплантаты. Так, ИП в 4-й группе сочетанного воздействия был на 9% выше, по сравнению с контрольной группой, но, увеличение роста ткани печени было статистически незначимым. Однако при сравнении со второй группой, в культуру тканей которой вводился только фенолкарбамат, отмечалось достоверное увеличение индекса площади на 44% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало угнетающее влияние фенолкарбамата на рост клеточной культуры тканей печени. Полученные данные согласуются с предыдущими работами по изучению последствий острых отравлений судорожными ядами. Так, в ранее проведенных экспериментах было выявлено снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и увеличение концентрации первичных и

вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в отдалённом периоде после острого отравления фенолкарбаматом [10, 11]. Также наблюдалось снижение концентрации восстановленного глутатиона, что свидетельствует об его интенсивном превращении в дисульфид [12]. Это в результате глутатионпероксидазной реакции приводит к снижению как концентрации последнего, так и соотношения GSH/GSSG, что является одним из признаков окислительного стресса в эукариотических клетках [11–13].

При введении цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты в культуральную среду происходит стимуляция зоны роста клеток печени как при одиночном введении, так и после отравления фенолкарбаматом. В ранее проведённых исследованиях было показано, что применение цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты после острого отравления приводило к снижению степени повреждения антиоксидантной системы, а также интенсивности перекисного окисления липидов [10, 11]. Таким образом, цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты может рассматриваться как

эффективное средство коррекции последствий воздействия фенолкарбамата и подобных ему судорожных ядов [10, 11].

## Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при действии фенолкарбамата в ткани печени происходит угнетение клеточной пролиферации.

2. В данной работе установлено, что цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты устраняет ингибирующее действие фенолкарбамата в культуре ткани печени. Зона роста эксплантатов после сочетанного воздействия фенолкарбамата (изолированное действие которого угнетало зону роста), и цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты значительно увеличивалась и достигала контрольных значений.

3. Таким образом, полученные в экспериментах данные создают базу для разработки методов терапевтического использования цинкового комплекса 1-бутилвиолуровой кислоты для устранения последствий острых отравлений.

## ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 2, 3, 5 см. в References)

- Петров А.Н., Войцехович К.О., Мелехова А.С., Лисицкий Д.С., Бельская А.В., Михайлова М.В. и др. Проблемы диагностики нейротоксических нарушений – последствия отравлений веществами судорожного действия. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017; 3(59): 211–7.
- Кашуро В.А., Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Аксенов В.В. и др. Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях циклофосфаном. *Токсикологический вестник*. 2003; 4: 25–30.
- Чалисова Н.И., Козлов В.К., Мулик А.Б., Зацепин Э.П., Кострова Т.А. Протекторное влияние кодируемых аминокислот на развитие культуры ткани печени в присутствии цитостатика. *Токсикологический вестник*. 2020; 2(161): 48–53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-2-47-52>
- Чалисова Н.И., Рыжак Г.А., Умнов Р.С., Линькова Н.С. Влияние трипептидов на развитие органотипической культуры тканей различного генеза. *Молекулярная медицина*. 2022; 20(3): 30–3. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-04>
- Беспалов А.Я. и др. Гидрохлориды замещенных 2-[[диметиламино]метил]арилдиметилкарбаматов, обладающие антихолинэстеразной активностью. Патент РФ, № 2754133; 2021.
- Краснов К.А. и др. Антидот окиси углерода. Патент РФ, № 2581467; 2016.
- Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Кубарская Л.Г., Кашуро В.А., Краснов К.А. Влияние виолуровой кислоты на антиоксидантную систему в отдаленный период после отравления тиопенталом натрия. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2021; 22: 551–61.
- Кострова Т.А. Биохимические и поведенческие показатели в отдаленный период после острых отравлений нейротоксикантами и их фармакологическая коррекция: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. СПб., 2020.
- Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. СПб.; 2009.
- Кострова Т.А. Изменение показателей антиоксидантной системы и маркеров нейротоксичности в отдаленном периоде после тяжелого отравления фенолкарбаматом. В кн.: *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье. Тезисы XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей*. 2018; 213–4.

## REFERENCES

- Petrov A.N., Voitsekhovich K.O., Melekhova A.S., Lissitzky D.S., Belskaya A.V., Mikhailova M.V. et al. Problems of diagnosing neurotoxic disorders – the consequences of poisoning with convulsive substances. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2017; 3 (59): 211–7. (in Russian)
- Hernández A.F., Gil F., Lacasaña M., Rodríguez-Barranco M., Tsatsakis A.M., Requena M. et al. Pesticide exposure and genetic variation in xenobiotic-metabolizing enzymes interact to induce biochemical liver damage. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 61: 144–51. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.012>
- Mohi-Ud-Din R., Mir R.H., Sawhney G., Dar M.A., Bhat Z.A. Possible Pathways of Hepatotoxicity Caused by Chemical Agents. *Curr Drug Metab*. 2019; 20(11): 867–79. <https://doi.org/10.2174/1389200220666191105121653>
- Kashuro V.A., Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpishchenko A.I., Novikova T.M., Aksenov V.V. et al. The state of the glutathione system in the liver tissues of rats in acute cyclophosphamide poisoning. *Toksikologicheskij vestnik*. 2003; 4: 25–30. (in Russian)
- Adhyapok P., Fu X., Sluka J.P., Clendenon S.G., Sluka V.D., Wang Z. et al. A computational model of liver tissue damage and repair. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243451>
- Chalisova N.I., Kozlov V.K., Mulik A.B., Zatsypin E.P., Kostrova T.A. Protective effect of encoded amino acids on the development of liver tissue culture in the presence of a cytostatic agent. *Toksikologicheskij vestnik*. 2020; 2(161): 48–53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-2-47-52> (in Russian)
- Chalisova N.I., Ryzhak G.A., Umnov R.S., Linkova N.S. Influence of tripeptides on the development of organotypic tissue culture of various origins. *Molekulyarnaya medicina*. 2022; 20(3): 30–3. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-04> (in Russian)
- Bespalov A.Ya. Hydrochlorides of substituted 2-[[dimethylamino]methyl] arylidimethylcarbamates with anticholinesterase activity. Patent RF, No. 2754133; 2021. (in Russian)
- Krasnov K.A. Carbon monoxide antidote. Patent RF, N 2581467; 2016.
- Kostrova T.A., Batotsyrenova E.G., Zolotoverkhaya E.A., Kubarskaya L.G., Kashuro V.A., Krasnov K.A. Effect of violuric acid on the antioxidant system in the long-term period after sodium thiopental poisoning. *Medline.ru. Rossijskij biomeditsinskij zhurnal*. 2021; 22: 551–61. (in Russian)
- Kostrova T.A. Biochemical and behavioral indicators in the long-term period after acute poisoning by neurotoxicants and their pharmacological correction. Dr. med sci. diss. St. Petersburg, 2020. (in Russian)
- Kashuro V.A. Pathogenetic and diagnostic significance of the glutathione system in assessing the cytotoxic effect of anticancer drugs. Dr. med sci. diss. St. Petersburg; 2009. (in Russian)
- Kostrova T.A. Changes in the parameters of the antioxidant system and markers of neurotoxicity in the long-term period after severe poisoning with phenylcarbamate. In: *Fundamental science and clinical medicine – Man and his health. Abstracts of the XXI International Biomedical Conference of Young Researchers [Fundamental'naya nauka i klinicheskaya medicina – Chelovek i ego zdorov'e. Tezisy XXI Mezhdunarodnoj mediko-biologicheskoy konferencii molodyx issledovatelej]*. 2018; 213–4. (in Russian)

**ОБ АВТОРАХ:**

**Колбасова Таисия Александровна (Kolbasova Taisiia Aleksandrovna)**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [tasia.pcta.le4@mail.ru](mailto:tasia.pcta.le4@mail.ru)

**Чалисова Наталья Иосифовна (Chalisova Natalia Iosifovna)**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник группы пептидной регуляции старения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [ni\\_chalisova@mail.ru](mailto:ni_chalisova@mail.ru)

**Егозова Екатерина Сергеевна (Egozova Ekaterina Sergeevna)**, лаборант кафедры анатомии и физиологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» (Herzen University), 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [ekaterina\\_egozova@mail.ru](mailto:ekaterina_egozova@mail.ru)

**Иванова Полина Николаевна (Ivanova Polina Nikolaevna)**, младший научный сотрудник лаборатории нейрогенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [ivanovapolina19@mail.ru](mailto:ivanovapolina19@mail.ru)

**Краснов Константин Андреевич (Krasnov Konstantin Andreevich)**, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник медицинских проблем химической безопасности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [krasnov\\_tox@mail.ru](mailto:krasnov_tox@mail.ru)

**Беспалов Александр Яковлевич (Bespalov Aleksandr Yakovlevich)**, кандидат химических наук, заведующий лабораторией синтеза лекарственных препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [Lab.mphb@toxicology.ru](mailto:Lab.mphb@toxicology.ru)

