

Бельская А.В., Зорина В.Н., Мелехова А.С., Беспалов А.Я., Мельникова М.В., Гайкова О.Н.

Сравнительное изучение проявлений интоксикации обратимыми ингибиторами холинэстераз

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. К обратимым ингибиторам холинэстераз относятся соединения с различной структурой и особенностями действия на организм, что требует дополнительного изучения.

Цель работы — сравнительное изучение проявлений судорожного синдрома в эксперименте на животных с применением различных обратимых ингибиторов холинэстераз как модельных токсикантов.

Материал и методы. Сравнительное изучение проявлений судорожного синдрома проводилось при однократном внутрибрюшинном введении крысам фенокарбамата (1 мг/кг м. т.), галантамина (25 мг/кг м. т.) и такрина (15 мг/кг м. т.).

Результаты. Выявлены различия в латентном периоде начала и продолжительности судорожного синдрома между всеми группами. Статистически значимые отличия в параметрах двигательной активности, нейромоторных и когнитивных функциях не установлены. По результатам гистологического исследования после воздействия фенокарбамата, такрина и галантамина зафиксированы отдельные отклонения от нормы в гиппокампе и коре головного мозга: выраженное расширение периваскулярных и перичеселлярных пространств, появление тёмных и сморщенных нейронов.

Ограничения исследования. Количество животных, использованных в исследовании, соответствовало биоэтическим принципам и требованию достаточного количества для статистически достоверных результатов: 10 особей в каждой группе.

Заключение. Установлено, что обратимые ингибиторы холинэстераз могут значительно различаться по выраженности и патогенетическим особенностям воздействия на организм. Эти результаты необходимо учитывать при разработке средств терапии судорожного синдрома.

Ключевые слова: обратимые ингибиторы холинэстераз; интоксикация; судорожный синдром; модельный токсикант; экспериментальная модель

Соблюдение этических стандартов. Работа с животными одобрена биоэтической комиссией ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России (заключение № 5/23 от 20.12.2023).

Для цитирования: Бельская А.В., Зорина В.Н., Мелехова А.С., Беспалов А.Я., Мельникова М.В., Гайкова О.Н. Сравнительное изучение проявлений интоксикации обратимыми ингибиторами холинэстераз. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(6): 401–408. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-401-408> <https://elibrary.ru/lkezer>

Для корреспонденции: Бельская Алиса Владимировна, e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Участие авторов: Бельская А.В., Мелехова А.С., Мельникова М.В. — проведение научных исследований (эксперименты на животных), статистическая обработка материала, написание текста; Беспалов А.Я. — синтез модельных соединений для проведения экспериментов; Гайкова О.Н. — проведение гистологического исследования; Зорина В.Н. — научное руководство при проведении исследований, написание и редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках НИР (шифр «Проводник») ГЗ ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России (номер 124022400179-8).

Alisa V. Belskaya, Veronika N. Zorina, Alexandra S. Melekhova, Alexandr Ya. Besspalov, Margarita V. Melnikova, Olga N. Gaikova

Comparative study of manifestations of intoxication with reversible cholinesterase inhibitors

S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Reversible cholinesterase inhibitors include compounds with different structures and effects on the body, which requires additional research.

The aim of the work is a comparative study of the manifestations of convulsive syndrome in an experiment on animals, using various cholinesterase inhibitors as model toxicants.

Material and methods. A comparative study of the manifestations of convulsive syndrome was conducted with a single intraperitoneal administration of Phenylcarbamate, 1 mg/kg, Galantamine, 25 mg/kg, and Tacrine, 15 mg/kg to rats.

Results. Differences in the latent period of onset and duration of seizure syndrome between all groups were revealed. Statistically significant differences in the parameters of motor activity, neuromotor and cognitive functions were not established. According to the results of histological examination after exposure to Phenylcarbamate, Tacrine and Galantamine, individual deviations from the norm were recorded in the hippocampus and cerebral cortex: pronounced expansion of perivascular and pericellular spaces, the appearance of dark and wrinkled neurons.

Limitations. The number of animals used in the study was in accordance with bioethical principles and the requirement for a sufficient number of animals for statistically reliable results: 10 animals in each group.

Conclusion. It has been established that reversible cholinesterase inhibitors can vary significantly in the severity and pathogenetic features of their effects on the body, which must be taken into account when developing treatments for convulsive syndrome.

Keywords: reversible cholinesterase inhibitor; intoxication; convulsive syndrome; model toxicant; experimental model

Compliance with ethical standards. The experiment with animals was performed after a positive conclusion of the bioethical commission of the S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology (conclusion N 5/23, 20.12.2023).

For citation: Belskaya A.V., Zorina V.N., Melekhova A.S., Besspalov A.Ya., Melnikova M.V., Gaikova O.N. Comparative study of manifestations of intoxication with reversible cholinesterase inhibitors *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2023; 33(6): 401–408. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-401-408> <https://elibrary.ru/lkezer> (in Russian)

For correspondence: Alisa V. Belskaya, e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Authors' contribution: Belskaya A.V., Melekhova A.S., Melnikova M.V. – conducting scientific research (animal experiments), material processing, text writing; Besspalov A.Ya. – synthesis of model toxicants; Gaikova O.N. – conducting a histological examination; Zorina V.N. – scientific guidance in conducting research, text writing and editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The study was conducted within the framework of the implementation of the research project code “Provodnik” under the State Project of S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology (No. 124022400179-8).

Received: April 14, 2025 / Accepted: November 25, 2025 / Published: January 15, 2026

Введение

Препараты на основе обратимых ингибиторов холинэстераз всё шире используются в современной фармакологии. Применение такрина (из группы третичных аминов) при болезни Альцгеймера ранее продемонстрировало свою эффективность и было прекращено только из-за проявлений гепатотоксичности [1]. Галантамин, ещё один представитель группы третичных аминов, и ныне применяется при комплексной терапии болезни Альцгеймера, а также полиневрита, полиомиелита и миастении. В последнее десятилетие активно разрабатываются и внедряются фармакологические средства на основе соединений из группы карбаматов [2]. В частности, в 2020 г. разработан и запатентован фенилкарбамат (патент РФ № 2754133), предлагаемый для лечения отравлений антидепрессантами, фосфорорганическими и холинотропными соединениями. Ценобамат, положительный аллостерический модулятор ГАМКА-рецепторов и потенциалзависимый блокатор натриевых каналов [3], активно внедряется за рубежом в клиническую практику, в том числе при лечении болезни Альцгеймера. Однако необходимо учитывать, что обратимые ингибиторы холинэстераз токсичны, их передозировка может вызывать типичный холинэргический криз с развитием генерализованного судорожного синдрома и стойких неврологических нарушений. При этом известно, что, помимо сходного с фосфорорганическими соединениями механизма действия на ацетилхолинэстеразу (АХЭ), заключающегося в ингибировании её центра взаимодействия с ацетилхолином, существуют и нехолинэргические проявления интоксикации, различающиеся в зависимости от типа соединения [4–6]. Многие исследователи сходятся во мнении, что ни одна экспериментальная модель судорожного синдрома не отражает в полной мере всего спектра проявлений острой интоксикации различными соединениями [7–10].

С учётом вышеизложенного целью данного исследования было сравнительное изучение проявлений судорожного синдрома в эксперименте на животных с применением различных обратимых ингибиторов холинэстераз как модельных токсикантов.

Материал и методы

В качестве судорожных агентов для внутрибрюшинного (в/б) введения лабораторным животным (крысам) применяли следующие вещества.

Такрин (9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридин, $C_{13}H_{14}N_2$) из группы третичных аминов, обратимый ингибитор АХЭ центрального действия. Ра-

нее использовался в клинической практике для лечения болезни Альцгеймера. Для моделирования судорог такрин ($LD_{50} = 14,0 \pm 0,9$ мг/кг м. т. при внутрибрюшинном введении) вводили в судорожной дозе 15 мг/кг м. т., подобранной по результатам предварительных экспериментов. Далее эти животные обозначаются как группа Такрин.

Галантамин ((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Гексгидро-3-метокси-11-метил-6Н-бензофуоро[3a,3,2-ef][2]бензазепин-6-ол, $C_{17}H_{21}NO_3$) из группы третичных аминов, обратимый ингибитор АХЭ центрального действия. Применяется в клинической практике для лечения болезни Альцгеймера. Для моделирования судорог галантамин ($LD_{50} = 26,8 \pm 2,2$ мг/кг при внутрибрюшинном введении) вводился в судорожной дозе 25 мг/кг м. т., подобранной по результатам предварительных экспериментов. Далее эти животные обозначаются как группа Галантамин.

Фенилкарбамат (гидрохлорид замещённого 2-[(деметиламино)метиларилдеметилкарбамата, $C_7H_7O_2N$) из группы карбаматов, обратимый ингибитор АХЭ центрального действия. Для моделирования судорог фенилкарбамат применяли в установленной ранее дозе (1 мг/кг м. т.), способной индуцировать выраженный судорожный синдром с минимальным процентом летальности [11]. Далее эти животные обозначаются как группа Фенилкарбамат.

Химически чистые модельные токсиканты были синтезированы в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

В качестве отрицательного контроля применяли воду для инъекций.

Эксперименты *in vivo* проводились на лабораторных животных (половозрелых крысах-самцах) с массой тела 200–240 г (НИЦ «Курчатовский институт» — питомник «Рапполово», Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях: по 6 особей в поликарбонатных клетках на подстилке при температуре плюс 22 ± 3 °С и относительной влажности воздуха 30–70%, световой режим (день/ночь) — 12/12. Питание — полнорационный корм для грызунов, вода — *ad libitum*.

В эксперименте животных распределяли по группам методом стратификации с использованием в качестве основного критерия массы тела. Предварительную оценку острой токсичности ингибиторов холинэстераз осуществляли для определения полуметальной дозы (LD_{50}) по методу В.Б. Прозоровского [12].

Выраженность судорожного синдрома в эксперименте оценивали по шкале Racine [13–15] с модификациями в шести уровнях исходя из особен-

ностей развития судорожного синдрома, вызываемого обратимыми ингибиторами холинэстеразы:

- уровень 0 — нет поведенческих изменений;
- уровень 1 — снижение активности, жевательные движения, кивание головой, подёргивание усов и ушей;
- уровень 2 — вздрагивания (миоклонические подёргивания тела);
- уровень 3 — синдром Штрауба, вытягивание тела, генерализованный тремор;
- уровень 4 — клонус передних и (или) задних конечностей;
- уровень 5 — генерализованные клонико-тонические судороги;
- уровень 6 — опистотонус, приступ, заканчивающийся летальным исходом.

Продолжительность судорожного синдрома измеряли в минутах. Летальность оценивали по доле погибших крыс от общего количества в исследуемой группе после введения судорожного агента в течение суток наблюдения.

Физиологические тесты проводили на следующий день после внутрибрюшинного введения животным обратимых ингибиторов холинэстераз.

Физиологический тест «открытое поле» проводили с помощью автоматической системы VideoMot 2, TSE (Германия). Регистрировали в течение двух минут наблюдения вертикальную активность (стойки), груминг, скорость движения животных и расстояние, пройденное животным в течение эксперимента, общую двигательную активность, количество движений в центре площадки и на периферии.

Физиологический тест «сила хвата» проводили с применением прибора для определения силы хвата Gripstrengthmeter 303500 series, TSE (Германия). Регистрировали максимальную силу (p), прикладываемую животным при отпуске решётки, на которой установлен высокочувствительный датчик. Измерения повторяли три раза, медианное значение использовали для статистической обработки результатов.

Физиологический тест «экстраполяционное избегание» проводился с применением установки, представляющей собой цилиндрическую ёмкость с водой (диаметр 35 см, высота 40 см), наполненную водой с температурой 22 °C на глубину 17,5 см от дна. В центре сосуда укреплен прозрачный стеклянный цилиндр (диаметр 9 см, высота 22 см), нижний край которого погружён в воду на глубину 2,5 см. Крыс помещали внутрь цилиндра хвостом вниз. На протяжении двух минут регистрировали число безуспешных попыток избегания, реализуемых в форме прыжков, и латентный период подныривания. После соверше-

ния подныривания (или, в случае отсутствия подныривания, — по истечении срока тестирования) животное извлекали из установки.

Физиологический тест «условная реакция пассивного избегания болевого раздражения» (УРПИ) для оценки когнитивных функций проводили, регистрируя параметры через 2 и 24 ч после обучения в двухкамерной установке PACS-30 (Columbus Instruments, США). Учитывали параметры: время первого посещения темной камеры (до обучения для оценки наличия у животного норкового рефлекса), латентный период захода в тёмную наказуемую камеру, время пребывания в светлой и тёмной камерах. Общее время эксперимента для каждого животного — 120 с.

Для гистологического анализа выполняли эвтаназию животных и извлечение головного мозга. Образцы тканей были вырезаны, обезвожены, пропитаны парафином. Приготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа Leica DM1000 (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Германия).

Массовые коэффициенты головного мозга определяли как отношение массы органа к массе тела, выраженное в %.

Для математико-статистического анализа результатов использовали пакет Statistica 10.0. Рассчитывали следующие описательные статистики количественных показателей: медиана (Me), верхняя (UQ) и нижняя (LQ) квартили. Также приводили количество наблюдений (N). Для сравнения нескольких независимых выборок, представленных количественными переменными, применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису (*Kruskal–Wallis ANOVA*). В случае установления статистически значимых различий между всеми группами для выявления различий между отдельными группами использовали апостериорный метод «Сравнение средних рангов для всех групп» (непараметрический *Dunn test*), учитывающий проблему множественных сравнений. Для сравнения качественных показателей (долей) и оценки статистической значимости обнаруженных различий в частоте их появления использовали точный критерий Фишера (*Fisher exact test*). Полученное p -значение для подтверждения нулевой гипотезы должно было превышать 0,05.

Результаты

Согласно полученным результатам наблюдений, общая клиническая картина интоксикации изученными обратимыми ингибиторами холинэстераз была схожа. Через 2–5 мин после введения

Таблица 1 / Table 1

Влияние исследуемых обратимых ингибиторов холинэстеразы на степень выраженности судорог
Effect of the studied reversible cholinesterase inhibitors on the severity of seizures

Группа Group	Время исследования, мин / Study time, min										
	0	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
	Доля крыс с выраженными судорогами, n/N / The proportion of rats with severe convulsions, n/N										
Фенилкарбамат Phenylcarbamate	0/10	10/10	10/10	10/10	10/10	6/10	2/10	4/10	4/10	0/10	4/10
Такрин Tacrine	0/10	7/10	9/10	9/10	9/10	8/9	7/8*	5/8	5/8	5/8*	2/8
Галантамин Galantamine	0/10	10/10	10/10	10/10	8/9	0/9*	0/9	0/9*	0/9*	0/9	0/9

Примечание. * – различия статистически значимы в сравнении с группой, получавшей фенилкарбамат ($p \leq 0,05$).

Note. * – differences are statistically significant compared to the Phenylcarbamate group ($p \leq 0.05$).

у животных наблюдалось снижение двигательной активности, пилоэрекция, саливация и лакримация, появлялись жевательные движения, а также подёргивания усов и ушей. Далее начинал развиваться судорожный синдром, выражавшийся в появлении вздрагиваний, синдрома Штрауба и генерализованном треморе, крысы при этом находились в вытянутом лежачем положении. Через 5–15 мин начали проявляться клонические судороги и эпизоды клонико-тонических судорог. У некоторых животных наблюдались проявления хромодакриорреи, а также хрипы в лёгких.

Смертность животных оценивали в течение суток, но, как правило, гибель наступала в течение первых двух часов после начала судорог. При введении фенилкарбамата гибель животных не наблюдалась (табл. 1), гибель животного из группы Галантамин наступила через 20 мин, ещё одного – через два часа после введения, при вве-

дении такрина зафиксировано две гибели животных в пределах 30 и 40 мин соответственно.

При оценке влияния ингибиторов холинэстеразы на выраженность судорожного синдрома судороги 4-го уровня и выше по модифицированной шкале Racine, эквивалентные генерализованным клонико-тоническим судорогам у человека, во всех группах развивались с пятой минуты. После введения фенилкарбамата доля крыс с выраженными судорогами начинала снижаться с 40-й минуты и 95 мин таких животных не наблюдали. При введении такрина количество крыс с выраженными судорогами начинало снижаться с 90-й минуты и только ближе к двум часам судорог 4-го уровня не наблюдали. При воздействии галантамина (в отличие от фенилкарбамата и такрина) доля крыс с выраженными судорогами снижалась до 0 в период от 30 до 40 мин.

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная оценка латентного периода начала и продолжительности судорог, вызванных обратимыми ингибиторами холинэстеразы**Comparative evaluation of the latency of onset and duration of seizures induced by reversible cholinesterase inhibitors**

Показатель Indicator	Группа Group	Значения переменной / Variable values				p (Kruskal-Wallis ANOVA)
		N	Me	LQ	UQ	
Латентный период, мин Latent period, min	Фенилкарбамат / Phenylcarbamate	10	5,0	4,0	5,0	0,000*
	Такрин / Tacrine	10	5,5	5,0	7,0	0,000*
	Галантамин / Galantamine	10	2,0	1,0	2,0	0,000*
Продолжительность судорог, мин Seizures duration, min	Фенилкарбамат / Phenylcarbamate	10	75,0	65,0	95,0	0,007*
	Такрин / Tacrine	8	115,0	100,0	195,0	0,007*
	Галантамин / Galantamine	8	75,0	75,0	75,0	0,007*

Примечание. * – различия между всеми группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * – differences between all groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Результаты сравнительной оценки временных показателей судорог у самцов крыс с применением *Kruskal-Wallis ANOVA* (табл. 2) показали статистически значимые различия между всеми исследуемыми группами как по латентному периоду ($p = 0,000$), так и по продолжительности судорог ($p = 0,007$).

При анализе отличий с использованием *Dunn test* выявлены достоверные различия ($p = 0,003$) между группами Галантамин и Фенилкарбамат: латентный период в первом случае (галантамин) был короче на 60%. Также зарегистрированы отличия при введении такрина и галантамина ($p = 0,000$): у экспериментальных животных из группы Такрин латентный период был дольше на 70%.

По продолжительности судорог животные группы Галантамин значимо не отличалась от группы Фенилкарбамат, однако статистически значимые различия ($p = 0,020$) установлены для группы Такрин: продолжительность судорог у животных в этой группе была дольше на 77%. Также статистически значимая ($p = 0,022$) более короткая (на 53%) продолжительность судорог установлена в группе Галантамин по сравнению с животными группы Такрин.

На рис. 1 (см. на вклейке) представлена динамика медианных значений балльной оценки судорожного синдрома после введения обратимых ингибиторов холинэстераз.

С целью интегральной оценки динамики изменений выраженности судорог для каждого животного в представленных временных точках рассчитывали взвешенную по времени сумму баллов интенсивности судорог (ВВСБ), представляющую собой площадь под кривой «судороги в баллах — время» (из расчётов были исключены погибшие особи). Результаты сравнительной оценки переменной площади под кривой «судороги в баллах — время» с применением непараметрических методов не показали статистически значимых различий между группами.

Проведённая на следующий день после внутривентрикулярного введения модельных токсикантов самцам крыс сравнительная межгрупповая оценка поведенческих реакций в тестах «открытое поле» и «сила хвата» не показала статистически значимых различий, однако наблюдалась недостоверная тенденция к снижению как вертикальной двигательной активности, так и горизонтальной у животных, получивших обратимые ингибиторы холинэстераз. Расстояние, пройденное животными, и скорость движения также были снижены относительно контрольной группы на 6–14%. Аналогичная тенденция отмечалась и при определении силы хвата крыс.

Сравнительная оценка показателей памяти и обучаемости в тесте «экстраполяционное избегание» самцов крыс через 24 и 48 ч после введения обратимых ингибиторов холинэстеразы не выявила значимых различий.

При проведении гистологического исследования головного мозга сразу после воздействия фенилкарбамата, такрина, галантамина зафиксированы отдельные отклонения от нормы в коре головного мозга: выраженное расширение периваскулярных и перицеллюлярных пространств (3–5 случаев в группе), появление тёмных и (в единичных наблюдениях) сморщенных нейронов (3–7 в группе). Также обнаружено повреждение гиппокампа в ряде случаев. Наиболее типичные примеры изменений представлены на рис. 2 (см. на вклейке).

Сравнительная оценка массовых коэффициентов головного мозга через 48 ч после введения обратимых ингибиторов холинэстеразы самцам крыс показала отсутствие статистически значимых различий, однако зафиксирована недостоверная тенденция к снижению данного показателя у животных, получавших обратимые ингибиторы холинэстеразы, по сравнению с контролем. При этом наименьший средний результат наблюдался в группе, получавший галантамин, отличавшейся самой короткой длительностью судорожного синдрома в эксперименте.

Обсуждение

В данном исследовании в качестве тест-системы были использованы крысы как предпочтительный в токсикологических исследованиях вид грызунов. Количество животных, использованных в исследовании, было ограничено необходимостью соответствия биоэтическим принципам и требованием достаточного количества для статистически достоверных результатов: 10 особей в каждой группе. Соответствие исследования биоэтическим нормам подтверждено положительным заключением биоэтической комиссии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Полученные результаты сравнительного изучения проявлений интоксикации обратимыми ингибиторами холинэстераз убедительно продемонстрировали, что, несмотря на сходные механизмы прямого действия на организм (ингибирование активности АХЭ), характеристики судорожного синдрома могут различаться. В частности, такрин и галантамин, будучи третичными аминами центрального действия, значительно различались и по длительности судорог у животных, и по латентному периоду при введении в эксперименте.

Установленная смертность в группах животных, получавших такрин и галантамин, объясняется тем, что выбранные судорожные дозы были близки к значению ЛД₅₀. Тем не менее в группе, получившей такрин, обе смерти произошли в близкий временной отрезок, что, с учётом сходной летальности при меньшей дозе, подтверждает его большую токсичность в сравнении с галантамином.

Отдельный интерес представляют результаты гистологических исследований в сопоставлении с результатами оценки физиологических тестов: несмотря на отсутствие выраженных изменений в тканях мозга у отдельных животных, зафиксирован ряд изменений в поведении, более выраженных в группе Галантамин, что характеризует возможное начало неврологических нарушений. Необходимо отметить, что даже в случае интоксикации необратимыми ингибиторами холинэстераз в составе боевых отравляющих веществ у исследователей нет единого мнения, являются ли формирующиеся у выживших когнитивные нарушения прямым последствием интоксикации или посттравматического стресса [16, 17]. Однако опубликованы сообщения о том, что после острой интоксикации у выживших часто наблюдаются тремор, головокружения, головные боли, частичная потеря памяти, эмоциональная лабильность, спутанность сознания, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия и вегетативная дисфункция [18, 19]. Полученные данные вкупе с результатами, полученными ранее другими исследователями, подтверждают теорию комплексного воздействия обратимых ингибиторов холинэстераз на организм. Можно

предположить, что часть нарушений здоровья опосредованы не прямым токсическим эффектом обратимых ингибиторов холинэстераз, а их опосредованным влиянием на органы и системы вследствие оксидативного стресса, нейровоспаления и демиелинизации с прогрессирующим развитием аутореактивных процессов в головном мозге пострадавших через 14 и более дней после прямого воздействия токсиканта [20]. Это обосновывает необходимость всестороннего тестирования новых лекарственных средств на основе обратимых ингибиторов холинэстераз, в том числе создания экспериментальных моделей для оценки отложенных неврологических нарушений в доклинических исследованиях безопасности. Также необходима разработка оптимальных средств купирования судорог и профилактики неврологических нарушений в случае передозировки подобных средств.

Заключение

Фармакологически активные соединения из группы обратимых ингибиторов холинэстераз при введении в организм в судорожной дозе демонстрируют ряд различий и по основным параметрам судорожной активности, и по влиянию на поведение животных в эксперименте. Следовательно, при разработке и доклиническом исследовании средств купирования острых и профилактики отложенных проявлений интоксикации соединениями данной группы необходимо создавать экспериментальные модели, позволяющие всесторонне оценить проявления токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 2, 4–11, 14, 16–20 см. References)

- Серков И.В., Прошин А.Н., Ковалева Н.В., Болтнева Н.П., Рудакова Е.В., Махаева Г.Ф. и др. Производные такрина, содержащие антиоксидантный фрагмент. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2022; 506(1): 8–13. <https://doi.org/10.31857/S2686953522700121> <https://elibrary.ru/wbvkvhv>
- Мелехова А.С., Бельская А.В., Зорина В.Н., Мельникова М.В., Кубарская Л.Г., Гайкова О.Н. Экспериментальная модель судорожного синдрома на основе фенилкарбамата. Медицина экстремальных ситуаций. 2024; 26(4): 38–48. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-38-48> <https://elibrary.ru/dagguv>
- Прозоровский В.В. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ. М: Байкальск; 1994.
- Егорова Е.В., Дмитренко Д.В., Усольцева А.А., Иптышев А.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Моделирование хронической эпилепсии на животных с помощью химических методов. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(4): 185–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-185-196> <https://elibrary.ru/pvqblh>
- Serkov I.V., Proshin A.N., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Mahaeva G.F., et al. Tacrine derivatives containing antioxidant fragment. Doklady Rossiiskoi akademii nauk. Khimiya, nauki o materialakh. 2022; 506(1): 8–13. <https://doi.org/10.31857/S2686953522700121> <https://elibrary.ru/wbvkvhv> (in Russian)
- Matosevic A., Bosak A. Carbamate group as structural motif in drugs: a review of carbamate derivatives used as therapeutic agents. Arh. Hig. Rada Toksikol. 2020; 71(4): 285–299. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3466>
- Witherspoon E., Williams G., Zuczek N., Forcelli P.A. Cenobamate suppresses seizures without inducing cell death in neonatal rats. Epilepsy Behav. 2024; 158: 109898. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109898>
- Leung M.C.K., Meyer J.N. Mitochondria as a target of organophosphorus and carbamate pesticides: Revisiting common mechanisms of action with new approach methodologies. Reprod. Toxicol. 2019; 89: 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.007>
- Mudyanselage A.W., Wijamunige B.C., Kocon A., Carter W.G. Differentiated neurons are more vulnerable to organophosphate and carbamate neurotoxicity than undifferentiated neurons due to the induction of redox stress and accumulate oxidatively-damaged proteins. Brain Sci. 2023; 13(5): 728. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050728>
- Reddy D.S. Mechanism-based novel antidotes for organophosphate neurotoxicity. Curr. Opin. Toxicol. 2019; 14: 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.08.001>
- Reddy D.S., Zaayman M., Kuruba R., Wu X. Comparative profile of refractory status epilepticus models following exposure of cholinergic agents pilocarpine, DFP, and soman. Neuropharmacology. 2021; 191: 108571. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108571>
- McCarren H.S., McDonough J.H. Jr. Anticonvulsant discovery through animal models of status epilepticus induced by organophosphorus nerve agents and pesticides. Ann. NY Acad. Sci. 2016; 1374(1): 144–50. <https://doi.org/10.1111/nyas.13092>

REFERENCES

9. Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem. Res.* 2017; 42(7): 1873–88. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2222-z>
10. Shih T.M. A novel genetically modified mouse seizure model for evaluating anticonvulsive and neuroprotective efficacy of an A(1) adenosine receptor agonist following soman intoxication. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2023; 464: 116437. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116437>
11. Melekhova A.S., Belskaya A.V., Zorina V.N., Melnikova M.V., Kubarskaya L.G., Gaikova O.N. Experimental model of convulsive syndrome based on phenylcarbamate. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii.* 2024; 26(4): 38–48. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-38-48> <https://elibrary.ru/daggvu> (in Russian)
12. Prozorovskii V.B. *Practical Guide to Accelerated Determination of Average Effective Doses and Concentrations of Biologically Active Substances [Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniyu srednikh effektivnykh doz i kontsentratsii biologicheskii aktivnykh veshchestv]*. Moscow: Baikal'sk; 1994. (in Russian)
13. Racine R., Okujava V., Chipashvili S. Modification of seizure activity by electrical stimulation. III. Mechanisms. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32(3): 295–9. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90178-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90178-2)
14. Egorova E.V., Dmitrenko D.V., Usoltseva A.A., Iptyshev A.M., Shnyder N.A., Nasyrova R.F. Modeling of chronic epilepsy in animals through chemical methods. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2019; 18(4): 185–96. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-185-196> <https://elibrary.ru/pvqblh> (in Russian)
15. Andrew P.M., MacMahon J.A., Bernardino P.N., Tsai Y.H., Hobson B.A., Porter V.A., et al. Shifts in the spatiotemporal profile of inflammatory phenotypes of innate immune cells in the rat brain following acute intoxication with the organophosphate diisopropylfluorophosphate. *J. Neuroinflammation.* 2024; 21(1): 285. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03272-8>
16. Newmark J. Therapy for acute nerve agent poisoning: An update. *Neurol. Clin. Pract.* 2019; 9(4): 337–42. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000641>
17. Pearson J.N., Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2016; 1378(1): 17–24. <https://doi.org/10.1111/nyas.13115>
18. Mangaly A.J., Radhakrishnan C. Alternate biochemical markers in organophosphate poisoning. *J. Assoc. Physicians India.* 2023; 71(8): 11–2. <https://doi.org/10.59556/japi.71.0325>
19. Yadav I. Study of sick euthyroid syndrome in organophosphate poisoning. *J. Assoc. Physicians India.* 2022; 70(4): 11–2.
20. Sokolova T.V., Zbrodskaya Y.M., Litovchenko A.V., Paramonova N.M., Kasumov V.R., Kravtsova S.V., et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(20): 12561. <https://doi.org/10.3390/ijms232012561>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алиса Владимировна Бельская — научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: belskayaalisa@gmail.com

Вероника Николаевна Зорина — доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nilimtin@yandex.ru

Александра Сергеевна Мелехова — старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: melehovaalexandra@gmail.com

Александр Яковлевич Беспалов — кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: albesp2011@yandex.ru

Маргарита Викторовна Мельникова — научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: margarita10108@mail.ru

Ольга Николаевна Гайкова — доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии и электронной микроскопии ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga-gaykova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alisa V. Belskaya — Researcher at the Laboratory of Medicinal Toxicology, S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9343-4144> Scopus Author ID: 59557959800 E-mail: belskayaalisa@gmail.com

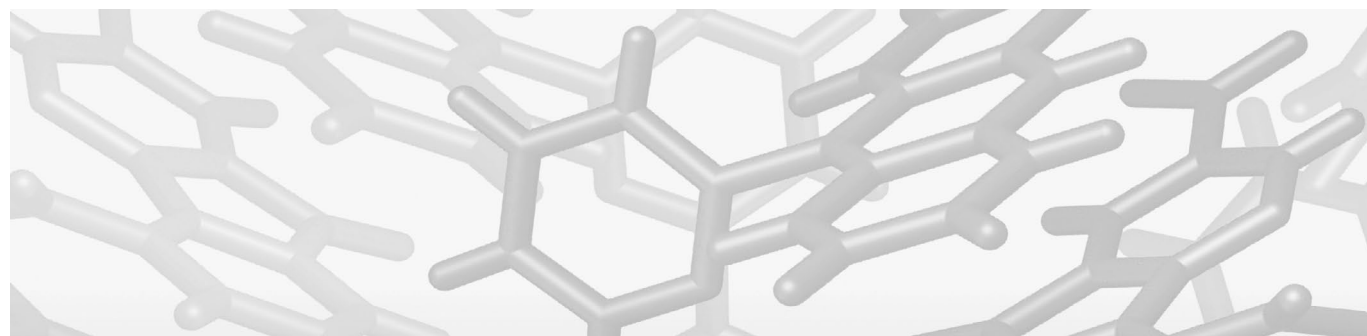
Veronika N. Zorina — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Applied Toxicology and Pharmacology, S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9183-7663> Scopus Author ID: 57075004700 E-mail: nilimtin@yandex.ru

Alexandra S. Melekhova — Senior Researcher of the Laboratory of Medicinal Toxicology, S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1803-3815> Scopus Author ID: 57140576000 E-mail: melehovaalexandra@gmail.com

Alexandr Ya. Bespalov — Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Drug Synthesis, S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8118-8396> Scopus Author ID: 26663551900 E-mail: albesp2011@yandex.ru

Margarita V. Melnikova — Researcher of the Laboratory of Medicinal Toxicology, S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2996-5151> E-mail: margarita10108@mail.ru

Olga N. Gaikova — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Morphology and Electron Microscopy, S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9942-2742> Scopus Author ID: 57194597330 E-mail: olga-gaykova@yandex.ru



*К статье А.В. Бельской и соавт.
To the article by Alisa V. Belskaya et al.*

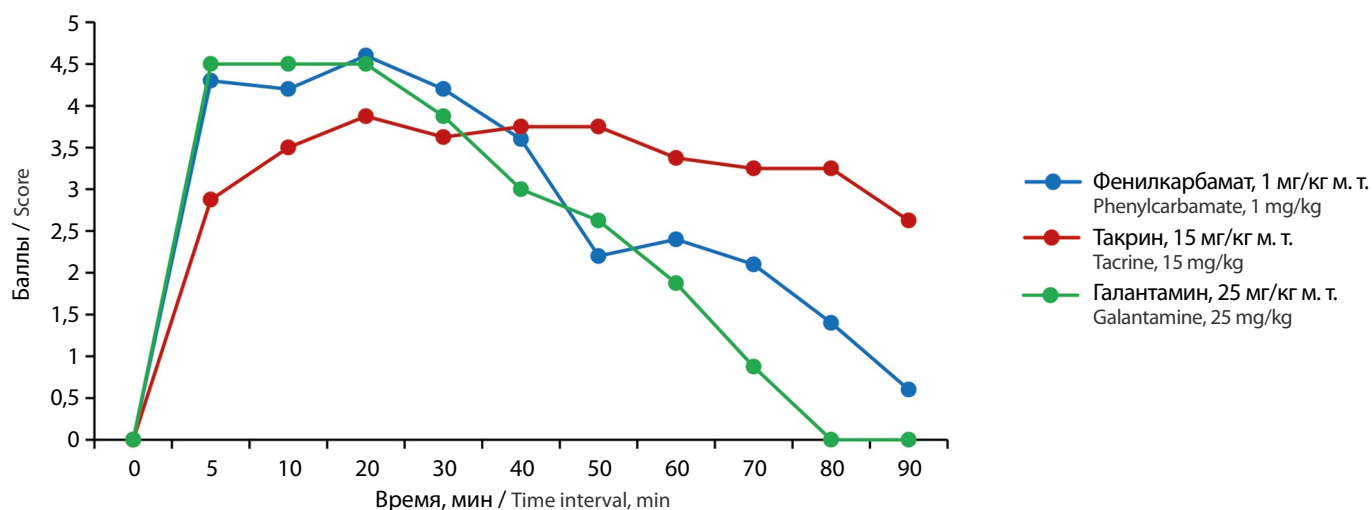


Рис. 1. Обобщённые по среднему значению графики зависимости выраженности судорожного синдрома по модифицированной шкале Racine (в баллах) от времени (в минутах) после введения обратимых ингибиторов холинэстеразы самцам крыс.

Fig. 1. Generalized average value graphs of the dependence of the severity of convulsive syndrome on the modified Racine scale (in points), on time (in minutes) after the introduction of reversible cholinesterase inhibitors to male rats.

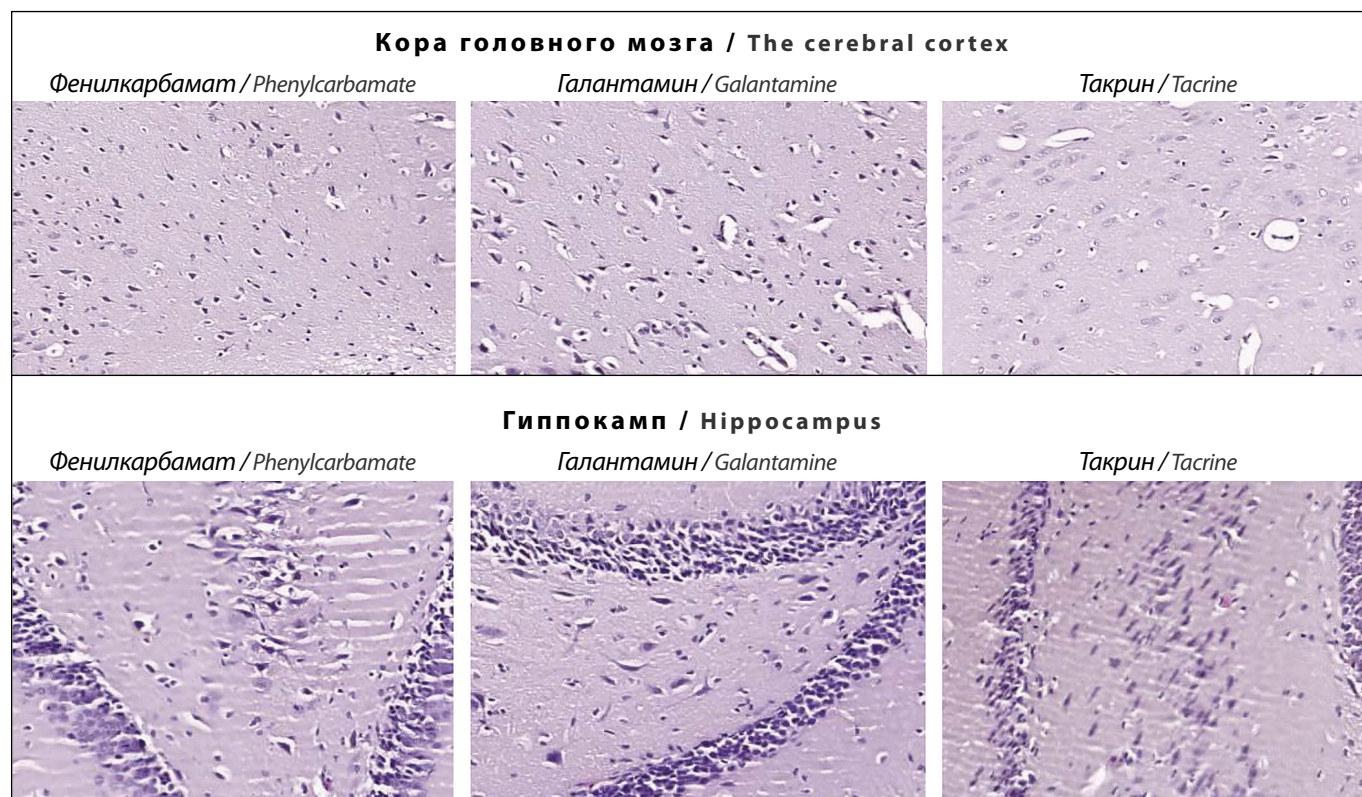


Рис. 2. Состояние 4–5 слоёв коры головного мозга и гиппокампа крыс через 48 ч после воздействия модельных токсикантов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

Fig. 2. The state of layers 4–5 of the cerebral cortex and hippocampus of rats 48 hours after exposure to model toxicants. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$.