

ПРИЛОЖЕНИЕ I

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ СВОЙСТВАМИ АНТИДОТОВ

С. Е. Колбасов, С. М. Королев, С. П. Нечипоренко,
А. Н. Петров, В. К. Сибирияков, М. К. Шевчук
*Институт токсикологии Минздрава России РФ
Санкт-Петербург*

Антидотная терапия является одним из наиболее эффективных способов лечения острых отравлений химическими веществами. Ее роль особенно велика при оказании медицинской помощи в токсикогенной стадии течения интоксикации. Правильное применение антидотных средств позволяет также ускорить восстановление нарушенных функций организма и здоровье пациента в целом.

В настоящее время существует несколько определений понятия антидоты, которые, несмотря на внешние отличия по своей сути, идентичны и в полной мере отражают современные представления об антидотных средствах. В качестве примера можно привести формулировку отечественных авторов: «Антидоты — медицинские средства (в том числе и лекарственные препараты), которые либо обезвреживают яд в организме в процессе физических или химических превращений при непосредственном взаимодействии с ядом, либо предупреждают и устраняют токсические эффекты за счет антагонизма с ядом в действии на рецепторы, ферменты и физиологические системы».

Эксперты международной программы по химической безопасности (МПХБ) определили антидоты, как терапевтические вещества, применяемые для противодействия токсическому эффекту(ам) конкретного ксенобиотика.

По сравнению с другими лекарственными средствами оценка эффективности антидотов имеет ряд особенностей. Из-за ограниченной возможности клинических испытаний большее значение имеют экспериментальные доказательства эффективности этих препаратов. Побочное действие, острая и хроническая токсичность имеют меньшее значение, чем в случае других лекарств, т. к. обычно антидоты применяются однократно и по жизненным показаниям.

Данные методические указания регламентируют порядок и объем исследований (в т. ч. вид и количество подопытных животных), методы моделирования отравлений и критерии эффективности антидотов. В них также приведены основные термины и понятия, используемые для количественной оценки антидотного эффекта.

Учитывая огромное количество химических веществ и, соответственно, многообразие проявлений их токсического действия в отдельных случаях некоторые положения могут уточняться.

1. Общие положения

На препараты, предлагаемые для клинических испытаний в качестве средств, обладающих свойствами антидотов, должны быть представлены материалы экспериментальных исследований, характеризующих специфическую антидотную и общую фармакологическую активность соединений. Изучение специфической активности антидотов должно проводиться на моделях соответствующих интоксикаций и в сравнении с известными (если таковые имеются), используемыми в клинической практике, антидотами.

Антидотная активность предлагаемых средств характеризуется следующими величинами:

— коэффициент защиты: отношение среднесмертельных или среднеэффективных по определяющему эффекту доз (концентраций) на фоне применения антидота к среднесмертельным или среднеэффективным по определяющему эффекту дозам (концентрациям) без антидота;

— выживаемость в %, время гибели, динамика симптомов интоксикации;

— антидотная мощность: количество среднесмертельных или среднеэффективных по определяющему эффекту доз (концентраций) на фоне антидота, при которых выживает (отмечается определяющий эффект) 50% отравленных животных;

— показатель гарантированной защиты: предельно переносимые дозы (концентрации) на фоне применения антидота, не вызывающие появления видимых симптомов интоксикации, нарушений состояния и поведения подопытных животных.

1. 1. Общие положения оценки эффективности антидотов

Оценка антидотной активности проводится последовательно на мелких лабораторных животных (грызуны) и негрызунах (кошки, собаки).

1. 1. 2. Определение зависимости доза-эффект (например, LD_{50} у интактных и леченых антидотом животных)

Животные: белые мыши или крысы.

Количество животных: необходимое для определения основных токсиметрических параметров (LD_{10} , LD_{50} , LD_{90}) или эффективных

доз (ЕД) по определяющим эффектам токсиканта при отсутствии смертельных исходов в группах леченых и нелеченых животных.

Время введения антидота зависит от применения его в лечебных или профилактических целях. В последнем случае антидот вводится до введения токсиканта.

Регистрируемый эффект: летальность по группам или наличие определяющих эффектов, характерных для конкретного токсиканта.

1.1.3. Исследование с введением фиксированной дозы токсиканта

Животные: кошки, собаки или обезьяны не менее 2 обоего пола в группе.

Группы животных: интактные (нелеченые антидотом) и защищаемые антидотом животные.

Путь введения: рекомендованный для клинического применения.

Доза токсиканта: кратная LD_{50} (ED_{50}), при которой отмечается максимально возможная летальность (максимально выраженный эффект) в группе контрольных животных. Доза антидота: вызывающая защитный эффект по предварительным экспериментам на негрызунах.

Так как полученная информация об эффективности антидота в данном случае относится только к его эффективности при применении LD_{50} (ED_{50}) токсиканта для расширения информации об эффективности антидота и получения данных независимых от направления расхождения кривых доза-эффект в сторону больших и малых доз токсиканта рекомендуется рассчитывать коэффициент защиты как отношение LD_{10} (ED_{10}) леченых антидотом животных к LD_{90} (ED_{90}) нелеченых (показатель гарантированной защиты). При значении этого отношения больше 1, эффективность антидота считается удовлетворительной.

2. Основные этапы исследования доклинической оценки специфической антидотной активности

Эффективность противоядия оценивается в опытах на теплокровных животных и в опытах *in vitro*.

2.1. Исследования *in vitro*

Некоторые свойства антидотов могут быть оценены в исследованиях *in vitro*. Например, для оценки эффективности антидотов, действие которых обусловлено ингибированием активности специфических ферментов. В частности исследования такого рода могут быть проведены в отношении реактиваторов холинэстеразы антидотов, применяемых при отравлении холинолитиками. В этих случаях изучается кинетика восстановления активности холинэстеразы (ХЭ), угнетенной различными ФОС и карбаматами. Преимуществом такого рода исследований является не только простота получения большого количества данных, но

и возможность работать с ХЭ человека, что упрощает процесс экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека. В опытах с низкоорганизованными биологическими объектами (простейшие, примитивные ракообразные, культуры клеток и т. д.) или в исследованиях на изолированных органах, можно проводить предварительную оценку эффективности антидотов.

2.2. Исследования *in vivo*

2.2.1. Оценка антидотной активности при внутримышечном (внутривенозном) поступлении токсиканта

В реальной ситуации интоксикация такого рода возможна при передозировке лекарственного препарата, вводимого в стационаре или в домашних условиях, при повышенной чувствительности больного к определенным лекарственным препаратам, при суицидных или криминальных отравлениях. Кроме того, этот путь введения отмечается точностью дозирования и часто используется при изучении патогенеза отравлений и анализа механизма антидотного действия.

Предварительно проводится определение LD_{50} токсиканта (или ED_{50} при отсутствии смертельного исхода) при его внутримышечном введении. С этой целью используют белых крыс массой тела 180-200 г или белых мышей массой тела 18–22 г. Среди животных одной группы максимальная разница в массе тела не должна составлять более 10%. Предварительно на 5–6 животных проводится ориентировочное определение уровня смертельных доз, после чего ставится развернутый эксперимент, с введением 5–6 доз токсиканта, требуемых для расчета LD_{50} (ED_{50}). Количество животных в группе не менее 6. Токсикант вводят внутримышечно в нативном виде, в виде раствора или суспензий. В качестве растворителя может быть использована дистиллированная вода для инъекций, физиологический раствор или такие растворители как Твин 20, Твин 80, или другие растворители, принятые в токсикологической практике. Максимально вводимый за один раз объем составляет для мышей — 0,5 мл, для крыс — до 5 мл, собаки — до 10–12 мл жидкости. Животные контрольной группы должны содержаться в тех же условиях, что и животные опытных групп и получать внутримышечную инъекцию растворителя. Длительность наблюдения за животными зависит от фармакодинамических свойств токсиканта (сутки — 2 недели). Регистрируемый показатель — летальность по группам (наличие определяющего эффекта). По результатам развернутого эксперимента рассчитывается средняя величина LD_{50} (ED_{50}) и ее ошибка ($M \pm m$). После определения LD_{50} (ED_{50}) токсиканта проводят экспериментальную оценку антидотной активности предлагаемого препарата в опытах на грызунах и негрызунах с определением показателей выживаемости, антидотной мощности, гарантированной защиты, а также по динамике симптомов интоксикации (п. 1.1.).

2.2.2. Оценка эффективности антидотов при пероральном поступлении токсиканта

Эффективность антидота в данном случае оценивается на модели интоксикации соответствующим токсикантом при его пероральном поступлении. Первоначально определяется LD_{50} (ED_{50} по определяющему эффекту).

Введение токсиканта в желудок экспериментальных животных осуществляется:

1. естественным путем (с пищей, питьевой водой);
2. в чистом виде, в виде растворов, эмульсий, взвесей и т. д.

Последний способ введения предпочтительнее, поскольку позволяет получать воспроизводимую картину действия конкретного токсиканта, не зависящую от внешних условий (характер, количество пищи и пр.). Моделирование пероральной аппликации, в свою очередь, определяется его физико-химическими свойствами (агрегатное состояние, растворимость, характер растворителя и т. п.), возможностью использования летальных доз.

Выбор вида лабораторных животных определяется, кроме механизма действия токсиканта, дозой используемого вещества (летальная или вызывающая определенные токсические эффекты). В таблице 1 приведены максимально допустимые количества введенной в желудок жидкости для ряда видов экспериментальных животных.

В качестве модельного вида животных могут быть использованы белые мыши или крысы массой тела 180–200 г и 18–22 г, соответственно. Число животных в группе не менее 6, число групп — необходимое для введения 5–6 доз токсиканта, требуемое для расчета LD_{50} (ED_{50}). После набора достаточного количества статистических данных необходимо использовать крупных животных (кошки, собаки, обезьяны).

Токсикант вводится непосредственно в желудок экспериментальным животным при помощи металлических (мелкие лабораторные животные) или резиновых зондов (крупные животные), что позволяет быть уверенным:

- в точной дозировке исследуемого вещества;
- избежать возможного нежелательного местного воздействия исследуемого вещества на слизистые оболочки ротовой полости и пищевода.

Внутрижелудочное введение токсиканта осуществляется животным натощак (через 4 часа после кормления). Кормление затравленных животных производится через 3–4 часа после введения вещества.

Жидкие вещества вводятся в чистом виде, либо, если их токсичность чрезвычайно высока и доза не соответствует задачам моделиро-

Вид животных	Вес (г)	Количество жидкости (мл)
Мышь	20–24	0,5
	25–30	0,8
	>30	1,0
Крыса	100–190	3,0
	200–240	4,0–5,0
	250–300	6,0
	>300	8,0
Морская свинка	250–300	4,0–5,0
	>300	6,0
Кролик	2000–2400	100,0
	2500–3000	150,0
	>3000	200,0

вания конкретной интоксикации, используются растворы и эмульсии вещества. В качестве растворителей наиболее часто используется дистиллированная вода, этиловый спирт, растительные масла, твины различных марок. Животным контрольной группы вводится соответствующий растворитель или инертное вещество.

Необходимо отметить, что токсиканты вводятся в минимально возможных объемах. При установлении диапазона смертельных или среднеэффективных по определяющему эффекту доз, растворы вещества следует вводить варьируя объемом, но не концентрацией во избежание изменения токсикокинетики исследуемого агента. Длительность наблюдения за животными зависит от вида моделируемой острой интоксикации (сутки — 2 недели).

В ходе моделирования отравления необходимые величины степени интоксикации (ЛД, ЕД) получают используя стандартные статистические методы обработки экспериментальных данных (пробит-анализ, регрессионный анализ, непараметрические методы). При работе с небольшими выборками (крупные лабораторные животные) целесообразно рассчитывать значения искомых параметров по методу, предложенному В. Б. Прозоровским.

Для объективной оценки результатов моделирования интоксикации применяют общие и специальные методы исследования функций органов и систем. Выбор конкретных методов определяется ведущим механизмом токсического действия вещества. Предлагаемый антидот вводится путем, рекомендуемым для клинического применения до введения токсиканта (профилактический антидот) или через определенное время после введения токсиканта. Время введения

антидота должно быть приближено к реальной обстановке (времени возможного его применения). Оценка эффективности антидотов производится по показателям выживаемости, антидотной мощности, гарантированной защиты, а также по динамике симптомов интоксикации (п. 1. 1).

2.2.3. Оценка эффективности антидота при ингаляционном поступлении токсиканта

В условиях экспериментальных исследований ингаляционный путь введения ядов является наиболее сложным с технической точки зрения. Это дополняется сложностью определения реально поглощенной дозы вредного вещества из-за сорбционных потерь и неравномерности дыхания подопытных животных.

Затравки осуществляются в одном из двух режимов — статическом или динамическом. Используются белые крысы массой тела 180–240 г, максимальная разница веса между особями одной группы не должна превышать 10%. Минимальная статистическая группа — 6 особей. Число групп — необходимое для введения 5–6 доз токсиканта.

При статической затравке животные помещаются в эксикатор или гермокамеру типа Б. А. Курляндского. При этом объем воздуха на одно животное в час должен составлять не менее 5 л. Пары, газы или аэрозоли нагнетаются в затравочный объем для создания необходимой концентрации с учетом потерь на оседание и адгезию не менее 35%. Время затравки определяется, исходя из конкретных условий моделирования аварийной ситуации на производстве или патогенезом интоксикации.

Концентрация яда определяется отношением массы нагнетенного вещества к затравочному объему. Условно поглощенная доза яда определяется умножением концентрации на время воздействия и средний объем легочной вентиляции крысы 0,1 л/мин. Разделив полученный результат на среднюю массу животных, получают сопоставляемую с другими путями введения дозу яда.

Динамические затравки осуществляются в камерах типа Б. А. Курляндского, причем в затравочной атмосфере находится только голова животного, помещаемого в специальный пенал (“домик”). В камеру с помощью дозаторов могут непрерывно подаваться не только пары, газы и аэрозоли, но и пыли исследуемых токсикантов. Сорбционные потери при непрерывном перемешивании воздуха вентилятором не превышают 25%. Концентрация яда определяется отношением массы нагнетенной за время затравки вещества к объему камеры и кратности воздухообмена. Обычно кратность воздухообмена для камеры объемом 100 л составляет 20 л/мин. Оценка эффективности антидотов производится по показателям выживаемости, антидотной мощности, гарантированной защиты, а также по динамике симптомов интоксикации (п. 1. 1).

2.2.4. Оценка антидотной активности при накожном поступлении токсиканта

Для оценки антидотной активности при накожной поступлении антидота необходимо определить $ЛД_{50}$ токсиканта при этом пути поступления, которая выражается в мг/кг массы тела и (или) мг/см² поверхности тела. Для исследования используются белые крысы с исходной массой тела 189–200 г, белые мыши (18–22 г), морские свинки (200–300 г), кролики породы “Шиншилла” или альбиносы. Исследования проводят не менее чем на 2 видах животных, обязательным условием является опыты на белых крысах. Количество животных в группе не менее 8–10 особей. Среди животных одной группы максимальная разница в массе тела должна составлять не более 10%. Участок аппликации должен составлять 5% общей поверхности кожи животных, что соответствует 2/3 хвоста крыс и мышей, или участку кожи на спине мышей 1,5×2 см, крыс 4×4 см, для кроликов 7×8 см и для морских свинок 5×5 см. Более точно общая поверхность тела животного и, соответственно, площадь участка аппликации могут быть рассчитаны исходя из массы их тела по общепринятым формулам (ссылка 4 там же).

За 1–2 дня до эксперимента тщательно выстригают шерсть на участке аппликации (применение депилятора недопустимо). В опыт пригодны животные с чистой здоровой кожей без механических повреждений. Шерсть выстригают на симметричных участках спины по обе стороны позвоночника, оставляя шерстный покров между ними в 2 см. Правый бок служит для аппликации изучаемого вещества, левый — для контроля.

На время экспозиции животных фиксируют для исключения слизывания продукта с кожи. Фиксация должна осуществляться наиболее физиологичным методом. С этой целью для кроликов применяют специальные станки или полужесткие воротники (из резины, пластика или линолеума). Морских свинок помещают в индивидуальные домики.

Время экспозиции — 4 часа. Время наблюдения после однократной аппликации — 2 недели.

Исследуемое соединение наносится на участок равный 5% поверхности кожи животного в строго дозированных количествах из расчета на 1 кг массы тела и на 1 см² поверхности кожного покрова путем равномерного распределения его а всей поверхности. Нанесение продукта на кожу спины начинают обычно с 20 мг/см².

Исследуемые соединения наносят на кожу, как правило, в нативном виде. В случае невозможности нанесения вещества в чистом виде или при наличии выраженного раздражающего действия применяют разведение химического вещества. В качестве растворителя и разбавителя следует использовать дистиллированную воду или модельную среду, имитирующую потовую жидкость. При невозможности

разведения вещества в перечисленных выше растворителях допускается применение растительного и вазелинового масла, этилового спирта или ацетона.

Нанесение вещества осуществляется открытым способом при температуре окружающей среды 18–24° С. Для летучих веществ (температура кипения до 160° С) следует использовать закрытый способ: компрессионный метод Ведрова и Долгова, метод наклейки капсул и часовых стекол, применение камер КНИД-1.

На контрольный участок кожи животного наносится растворитель или разбавитель, используемый в опыте.

После окончания экспозиции остатки продукта удаляются теплой водой с мылом. Необходимо избегать грубых манипуляций, способных вызвать изменения кожи.

После определения LD_{50} токсиканта проводят экспериментальную оценку антидотной активности предлагаемого препарата в опытах на грызунах и негрызунах с определением показателей выживаемости, антидотной мощности, гарантированной защиты, а также по динамике симптомов интоксикации (п. 1. 1).

3. Определение острой токсичности и широты терапевтического действия антидота

Установление параметров острой токсичности проводится на грызунах (мыши, крысы) и негрызунах (собаки).

3.1. Исследования на грызунах.

Животные: 2 вида (мыши, крысы) половозрелые, обоего пола.

Число животных: в группе не менее 6 особей.

Путь введения: пероральный и парентеральный, включая рекомендованный для клинического применения.

Дозы: 4–5 доз, достаточных для расчета основных токсикометрических параметров (LD_{50} , LD_{16} , LD_{84}). **Частота введения:** однократно.

Период наблюдения: 14 дней.

Регистрируемые показатели: ежедневное наблюдение общего состояния, взвешивание животных 3 раза в течение периода (до начала исследования, через 7 и 14 дней), вскрытие павших животных и всех выживших в конце эксперимента, макроскопическое описание, определение относительной массы органов и изучение гистологической структуры органов с выраженными макроскопическими изменениями.

Исследования на негрызунах.

Животные: один вид животных (собаки) половозрелые, обоего пола.

Число животных: в группе не менее 2 животных.

Путь введения: рекомендованный для клинического применения.

Дозы: две дозы для ориентировочного определения летальной дозы.

Частота введения: однократно.

Длительность наблюдения 14 дней.

Регистрируемые показатели:

Ежедневное наблюдение за общим состоянием, взвешивание не менее 3 раз за период наблюдения, лабораторные исследования по мере необходимости, в конце периода наблюдения или после гибели все животные вскрываются, дается макроскопическое описание, органы взвешиваются, имеющие макроскопические изменения подвергаются гистологическому исследованию.

Для характеристики безопасного применения препарата введен показатель широты терапевтического действия или диапазон доз лекарственного препарата, которые лежат между минимально действующей и минимальной токсическими дозами. Количественной характеристикой широты терапевтического действия является терапевтический индекс, представляющий собой отношение: $I = LD_{50}/ED_{50}$. При прочих равных условиях, препараты с большим терапевтическим индексом имеют предпочтение.

Данные по токсичности нового антидота, значению терапевтического индекса и побочным эффектам сопоставляются с данными, полученными для эталонных препаратов.

4. Изучение фармакокинетики

Исследование фармакокинетики антидота проводится как с целью прогнозирования и планирования сроков его введения, так и для прогноза последствий его влияния на организм.

4.1. Исследование зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени после его введения

Животные: собаки-самцы, половозрелые, массой тела 15–20 кг.

Число животных: 2 животных.

Путь введения: рекомендованный для клинического применения.

Дозы: определяются пределом обнаружения препарата в сыворотке крови и составляют величину в 100 раз превышающую предел обнаружения (с учетом возможных потерь препарата, связанных с его биодоступностью и возможностями применяемых методов).

Частота введения: однократно.

Время регистрации: зависит от пути введения препарата, при внутривенном — 0 минут, 1–2 мин, 5 мин, 10 мин, 20 мин, 40 мин, 1 час, 2 часа и до регистрации следовых количеств препарата в плазме крови.

4.2. Оценка фармакокинетических показателей

Оценка фармакокинетических показателей проводится 2-мя методами: модельно зависимым с привлечением стандартных фармакокинетических моделей и методом интегральных моментов, являющийся модельно-независимым. Использование 2-х методов необхо-

димо для проверки адекватности полученной фармакокинетической модели. Для характеристики фармакокинетики препарата в плазме крови рассчитываются следующие показатели

b — Постоянная убывания на хвосте распределения (мин^{-1})

C_{max} — Максимальная концентрация (мкг/мл)

AUC — Полная площадь под кривой ($\text{мин}\cdot\text{мкг/мл}$)

MRT — Среднее время удерживания (мин)

Cl — Общий клиренс (мл/мин/кг веса)

V_0 — Центральный объем распределения (мл/кг)

V_{ss} — Стационарный объем распределения (мл/кг)

$T_{\text{эфф}}$ — Эффективная длительность процесса (мин)

В некоторых случаях для оценки фармакокинетических показателей можно использовать альтернативные методы. Примером этого может служить ингибиторы холинэстераз (ХЭ), основные фармакокинетические параметры которого могут быть получены по данным динамики ингибирования активности ХЭ. Также возможна регистрация динамики изменения характерного для исследуемого антидота фармакологического эффекта.

5. Анализ механизма действия

При представлении документации по всякому фармакологическому препарату необходимо располагать данными о механизме его действия. В отношении антидотов известно, что поводом для создания эффективного противоядия является либо случайное обнаружение факта антагонизма токсиканта и противоядия, либо целенаправленное изучение механизмов действия токсиканта, особенностей его токсикокинетики и установления на этой основе возможности модификации вызываемых им эффектов. В этой связи методология изучения механизма действия противоядия во многом определяется методологией изучения механизма действия токсиканта и набор методических приемов для определения механизма действия антидота идентичен таковому для определения механизма действия яда. Выбор конкретных методических подходов определяется участием тех или иных возможных механизмов действия соединения в патогенетической терапии интоксикации конкретным токсикантом.

Этот этап исследования не является обязательным, но он направлен на выяснение механизма антидотного действия препарата.

6. Изучение общей фармакологической активности, влияния на основные системы жизнеобеспечения организма

Животные: один вид животных (мыши или крысы) половозрелые, обоего пола. Число животных: в группе не менее 6 животных. В каждом конкретном случае набор методических приемов определяется механизмом действия антидота.

Путь введения: рекомендованный для клинического применения.

Дозы: широкий диапазон доз от не оказывающих заметного влияния на общее состояние до вызывающего гибель.

Частота введения: однократно.

Длительность наблюдения 14 дней.

Регистрируемые показатели: повышение или снижение общей возбудимости, увеличение или снижение двигательной активности, наличие тремора, судорожных подергиваний, гиперкинезов, изменение цвета кожных покровов, взъерошивание шерсти, катаlepsия, птоз, стереотипия, груминг и т. д. Изучаются пиннеальный, болевой рефлекс, влияние на температуру тела, потребление воды и пищи. Регистрируются показатели внешнего дыхания, ЭКГ, артериальное давление, состояние высшей нервной деятельности, определяемое с помощью метода регистрации условной реакции пассивного избегания, функциональное состояние печени, почек, гематологические показатели, активность основных ферментов.

7. Перечень представляемых материалов

В Фармакологический государственный комитет для получения разрешения на клинические испытания представляются следующие документы:

1. Представление.
2. Проект названия препарата
3. Предварительные технические условия.
4. Инструкцию по клиническому испытанию препарата.
5. Отчет об экспериментальном исследовании специфической антидотной активности.
6. Отчет об экспериментальном исследовании безвредности препарата, поведенных в рамках требований Фармакологического государственного комитета РФ.
7. Выписку из решения Ученого совета (или специальной комиссии Ученого совета) института или лаборатории, одобрявшего предложение антидота для клинического изучения.
8. Литературную справку (для препаратов, описанных в литературе).
9. Образцы препарата и лекарственная форма его.
10. Образец препарата сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бейли Н.* Математика в биологии и медицине. Пер. с англ. М., Мир, 1970, 326 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по контролю за ядами. М., Медицина, 1998, 113 с.
3. Военная токсикология, радиология и медицинская защита / под ред. Саватеева Н. В. Л., ВмедА, 1987. 355 с.

4. *Жуценко С. А.* Антидоты. Состояние проблемы, принципы разработки. Тезисы докл. Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 200-летию Российской Военно-медицинской академии. Санкт-Петербург, 30-31 марта, 1999. с. 30–53.
5. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. *Саноцкого И. В. М.*, Медицина, 1970. 343 с.
6. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно-допустимых уровней загрязнения кожи. Методические указания № 2102–79. М.: Минздрав СССР, 1980. 23 с.
7. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) / под ред. *Бурова Ю. В., Березовской И. В. и др.* Москва, 1992.
8. *Пиотровский В. К.* Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Фармакол. и токсикол. 1986. 5. 118–127.
9. *Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М.* // Фармакол. и токсикол. 1978. N 4. С. 497.
10. *Прозоровский В. Б.* Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ. Байкальск, издательство ОДПК, 1994.
11. *Прозоровский В. Б.* Индекс гарантированной защиты — новый показатель эффективности антидотов // Токсикол. Вестник. 1999. 4. 10-14.
12. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филлов В. А.* Фармакокинетика. М.: Медицина, 1980. 423.
13. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. *Каспарова А. А. и Саноцкого И. В. М.*: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. 426.
14. *Трахтенберг И. М., Сова Р. Е., Шефтель В. О. и др.* Проблема нормы в токсикологии. М.: Медицина, 1991. 208.
15. *Уланова И. П., Сидоров К. К., Халепо А. И.* К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании. В кн.: Токсикология новых промышленных веществ. Вып. 10. Л., Медицина, 1968. с. 18–25.