



UDK 612.8:57.084.1

Lazizbek U. MAHMUDOV,

PhD, katta ilmiy xodim O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akademik O. S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston

E-mail: lazizbekmaxmudov1990@gmail.com ORCID: 0000-0002-6819-6543

Rana A. YAKUBOVA,

Biologiya fanlari nomzodi, katta ilmiy xodim O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akademik O. S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston

E-mail: ranogen@mail.ru ORCID: 0009-0001-6202-2964

Nigora A. TAGAYALIEVA,

Biologiya fanlari nomzodi, katta ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akademik O. S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston

E-mail: Nigora.Tagayalieva@gmail.com ORCID: 0000-0002-8104-4122

O'zMU Biologiya va ekologiya fakulteti PhD, dotsenti H.Qayumov taqrizi asosida

IN VIVO INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF THE C-4 COMPOSITION ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEMS

Annotation

In the development of pharmacological agents and their introduction into clinical practice, it is essential to comprehensively evaluate not only their primary therapeutic activity but also their effects on the vital systems of the body, including the central nervous system. In the present experimental study, the effects of the C-4 composition on the functional state of the central nervous system were investigated at a therapeutic dose of 10 mg/kg and at a dose of 20 mg/kg, which was twice the therapeutic dose. The obtained results showed that the combined administration of the C-4 composition with sedative agents did not cause pronounced adverse effects. At the same time, the composition was found to exhibit antagonistic properties against the pharmacological effects of certain hypnotic agents, particularly chloral hydrate. These findings are of considerable scientific and practical importance for evaluating the effects of the C-4 composition on the central nervous system and determining its safety profile.

Keywords: central and peripheral nervous systems; C-4 composition; *in vivo* study; dose-dependent effects; glycyrrhizinate, L-carnitine, quercetin, and cysteine; latency period; sleep duration; number of animals that fell asleep.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПОЗИЦИИ С-4 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ *IN VIVO*

Аннотация

В процессе разработки фармакологических средств и их внедрения в практическую медицину важное значение имеет всесторонняя оценка не только основной терапевтической активности, но и воздействия на жизненно важные системы организма, в том числе на центральную нервную систему. В настоящем исследовании в экспериментальных условиях изучено влияние композиции С-4 на функциональное состояние центральной нервной системы в терапевтической дозе 10 мг/кг и в дозе 20 мг/кг, в два раза превышающей терапевтическую. Полученные результаты показали, что совместное применение композиции С-4 с седативными средствами не вызывает выраженных неблагоприятных эффектов. Вместе с тем установлено, что композиция проявляет антагонистические свойства в отношении фармакологического действия некоторых снотворных средств, в частности хлоралгидрата. Полученные данные имеют важное научно-практическое значение для оценки влияния композиции С-4 на центральную нервную систему и определения профиля её безопасности.

Ключевые слова: центральная и периферическая нервная система; композиция С-4; исследование *in vivo*; дозозависимые эффекты; глицирризинат, L-карнитин, кверцетин и цистеин; латентный период; продолжительность сна; количество уснувших животных.

C-4 KOMPOZITSIYASINING MARKAZIY VA PERIFERIK NERV TIZIMINING FUNKSIONAL HOLATIGA TA'SIRINI *IN VIVO* SHAROITIDA O'RGANISH

Annotatsiya

Mazkur maqolada dori vositasini yaratish jarayonida xavfsizlikni o'rganish bo'yicha tadbirlar majmuasiga asab tizimiga farmakologik vositalarni yaratish va amaliy tibbiyotga tatbiq etishda ularning nafaqat asosiy terapevtik faolligini, balki organizmning hayotiy muhim tizimlariga ko'rsatadigan ta'sirini ham har tomonlama baholash muhim ahamiyatga ega. C-4 kompozitsiyasi terapevtik 10 mg/kg doza hamda undan ikki baravar yuqori - 20 mg/kg dozada tinchlantiruvchi vositalar bilan birgalikda qo'llash uchun maqbul hisoblanadi. Ayrim uyqu chaqiruvchi vositalarga (xloralgidrat) nisbatan esa antagonist ta'sir namoyon qiladi.

Kalit so'zlar: markaziy va periferik nerv sistemasi, C-4 kompozitsiyasi; *in vivo* tadqiqot; dozaga bog'liq ta'sirlar; glitsirrizinat, L-karnitin, kversetin va sistein; latent davr, uyqu davomiyligi va uyquga ketgan hayvonlar soni baholash.

Kirish. Zamonaviy dori vositalarini klinik amaliyotga joriy etish faqat ularning spetsifik farmakologik faolligi va xavfsizligi doklinik (eksperimental) tadqiqotlar bosqichida batafsil o'rganilgan taqdirdagina mumkin bo'ladi. Dori vositasini

yaratish jarayonida xavfsizlikni o'rganish bo'yicha tadbirlar majmuasiga asab tizimiga farmakologik vositalarni yaratish va amaliy tibbiyotga tatbiq etishda ularning nafaqat asosiy terapevtik faolligini, balki organizmning hayotiy muhim tizimlariga ko'rsatadigan ta'sirini ham har tomonlama baholash muhim ahamiyatga ega. Ayniqsa, markaziy va periferik nerv tizimining funksional holatini o'rganish yangi dori vositalarining farmakologik xavfsizligini aniqlashning asosiy bosqichlaridan biri hisoblanadi. Shu sababli yangi farmakologik kompozitsiyalarni doklinik baholashda ularning neyrotrop xususiyatlari va ehtimoliy neyrotoksik ta'sirlarini aniqlash alohida ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi. C-4 kompozitsiyasi monoammoniy glitsirrizinat, L-karnitin, kversetin va sistein kabi biologik faol komponentlardan tashkil topgan kompleks farmakologik tizimdir. Ushbu komponentlar antioksidant, membranani barqarorlashtiruvchi, metabolik, yallig'lanishga qarshi va sitoprotektiv xususiyatlarga ega ekanligi bilan tavsiflanadi[1,2]. Kversetin erkin radikallar hosil bo'lishini cheklashi va oksidlovchi stressni kamaytirishi mumkin, L-karnitin esa hujayralarda energiya almashinuvi va mitoxondrial funksiyalarni qo'llab-quvvatlashda ishtirok etadi. Sistein endogen antioksidant tizimning muhim tarkibiy qismi bo'lgan glutation sintezi uchun zarur hisoblanadi. Glitsirrizin kislotasi hosilalari esa yallig'lanish jarayonlarini kamaytiruvchi va hujayra membranalarini himoya qiluvchi ta'sir ko'rsatishi mumkin. Mazkur komponentlarning bir kompozitsiya tarkibida birlashtirilishi ularning biologik ta'sirlarini kuchaytirishi va turli patologik holatlarda kompleks farmakologik samaradorlikni ta'minlashi mumkin.

Mavzuga oid adabiyotlarning tahlili. Sultana va boshqalar tomonidan fenol kislotalarning, aynan etil-4-gidroksi-3-metoksidolchin kislotaning, antioksidant va yallig'lanishga qarshi faollik ko'rsatgan fenol birikmaning amiloid β -peptid (A β (1–42) tomonidan qo'zg'atilgan oksidlovchi stress va neyrotoksiklikka qarshi ta'sirini o'rgandilar. Ma'lumki, Alsgaymer kasalligi neyropatologik jihatdan hujayradan tashqari amiloid va bosh miyada neyronlarning yo'qolishi bilan bog'liq bo'lgan hujayra ichidagi neyrofibrill chigallarining to'planishi bilan tavsiflanadi. Amiloid β -peptid senil dog'larining asosiy tarkibiy qismi bo'lib, Alsgaymer kasalligining rivojlanishiga sababchi sifatida va uning rivojlanishida rol o'ynashi taxmin qilinadi. Bir qator tadqiqot natijalari kuchli oksidlovchi stress va yallig'lanish bu jarayonning patogenezida yoki rivojlanishida muhim rol o'ynashini ko'rsatgan. A β (1–42) hujayraning yashash qobiliyatini pasaytirgan va bu pasayish bilan erkin radikal ishlab chiqarishning ko'payishi, oqsil oksidlanishi (protein karbonil, 3-nitrotirozin), lipidlarning peroksidlanishi (4-gidroksi-2-trans-nonenal) va induksiyalangan azot oksidi sintazasi orasida bog'liqlik mavjudligi kuzatilgan. Birlamchi gipokampning o'stirilgan hujayralariga oldindan FAEE bilan ishlov berilganda, A β (1–42) tomonidan qo'zg'atilgan sitotoksiklikni, hujayra ichidagi kislorod faol shakllarining to'planishini, oqsil oksidlanishini, lipid peroksidli oksidlanishini va induksiyalangan azot oksidi sintazasi induksiyasini sezilarli darajada susaytirgan.

Tadqiqotning maqsadi: C-4 kompozitsiyasining markaziy va periferik nerv tizimining funksional holatiga ta'sirini *in vivo* sharoitida baholash, uning hayvonlarning xulq-atvori, harakat faolligi, koordinatsiyasi, sezuvchanligi, reflektor reaksiyalari hamda nerv-mushak faoliyatiga ko'rsatadigan ta'sirini aniqlashdan iborat.

Tadqiqot materiallari va usullari. C-4 kompozitsiyasining etaminal-natriyning uyqu chaqiruvchi ta'siri fonida o'rganilishi

Etaminal-natriy barbituratlar guruhiga mansub bo'lib, tormozlovchi neyromediator hisoblanadi. Uning ta'sir mexanizmi etaminal-natriyning GAMK–benzodiazepin–barbiturat retseptor kompleksi allosterik uchastkasi bilan o'zaro ta'siri hamda GAMKning GAMK-retseptorlariga affinitetini oshirishi bilan bog'liq bo'lib, markaziy asab tizimi tomonidan tinchlanitiruvchi va uyqu chaqiruvchi samaralarni yuzaga keltiradi. Eksperimental tadqiqotlarda etaminal-natriyning 45 mg/kg dozasi qo'llanildi, mazkur doza hayvonlarning 80 % ida uyqu chaqiruvchi ta'sirni yuzaga keltiruvchi mutlaq samarali doza hisoblanmaydi. Tadqiqotlar tana massasi $20 \pm 2,0$ g bo'lgan 30 ta oq rangli erkak sichqonlarda o'tkazildi, har bir guruhda 10 tadan hayvon mavjud bo'ldi. C-4 kompozitsiyasining etaminal-natriy neyromediatorini yuborishdan 30 daqiqa oldin peroral yo'l bilan 10 va 20 mg/kg dozada kiritildi. Quyidagi ko'rsatkichlar o'rganildi: latent davr, uyqu davomiyligi va uyquga ketgan hayvonlar soni[1,2,3].

C-4 kompozitsiyasining xloralgidratning uyqu chaqiruvchi ta'siri fonida o'rganilishi

Xloralgidrat narkotik tipdagi ta'sirga ega uyqu chaqiruvchi vositalar guruhiga kiritiladi. Uning ta'sir mexanizmi metabolizm jarayonida markaziy asab tizimi tomonidan uyqu chaqiruvchi samarani yuzaga keltiradigan trixloroetanol hosil bo'lishi bilan bog'liq. O'tkazilgan eksperimental tadqiqotlarda xloralgidratning 300 mg/kg dozasi qo'llanildi, ushbu doza hayvonlarning 90 % ida uyqu chaqiruvchi ta'sirni yuzaga keltiruvchi mutlaq samarali doza hisoblanmaydi. Tadqiqotlar tana massasi $20 \pm 2,0$ g bo'lgan 30 ta oq rangli erkak sichqonlarda o'tkazildi, har bir guruhda 10 tadan hayvon mavjud bo'ldi. Substansiya xloralgidrat yuborilishidan 30 daqiqa oldin peroral yo'l bilan C-4 kompozitsiyasidan 10 va 20 mg/kg dozada kiritildi. Quyidagi ko'rsatkichlar baholandi: latent davr, uyqu davomiyligi va uyquga ketgan hayvonlar soni[4].

C-4 kompozitsiyasining strixninning tutqanoq chaqiruvchi ta'siri fonida o'rganilishi

Strixnin orqa miyaning asab markazlariga nisbatan spetsifik ta'sirga ega bo'lib, asab hujayralarida joylashgan tormozlovchi sinapslarni bloklaydi, buning natijasida postsinaptik tormozlanish bartaraf etiladi. Shu bilan birga, asab markazlarining qo'zg'aluvchanligi keskin ortadi va ularning faoliyati muvofiqligi buziladi. Hatto juda kuchsiz qo'zg'atuvchilar ham kuchli umumiy qo'zg'alishni keltirib chiqarib, mushaklarning tutqanoqli qisqarishiga olib keladi.

Tadqiqotlar tana massasi $20 \pm 2,0$ g bo'lgan 30 ta oq rangli erkak sichqonlarda o'tkazildi, ularga tutqanoq chaqiruvchi mediator strixnin teri ostiga (p/k) ensa sohasiga 70 mg/kg dozada kiritildi, mazkur doza hayvonlarning 70 % ida tutqanoq chaqiruvchi ta'sirni yuzaga keltirdi. Eksperimentda tana massasi $22 \pm 2,0$ g bo'lgan 30 ta oq rangli erkak sichqonlar qo'llanildi, har bir guruhda 10 tadan hayvon mavjud bo'ldi[4,5,6].

C-4 kompozitsiyasi strixnin yuborilishidan 1 soat oldin peroral yo'l bilan 10 va 20 mg/kg dozada kiritildi. C-4 kompozitsiyasining strixninning tutqanoq chaqiruvchi ta'siriga ta'siri quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha baholandi: korazol tipdagi tutqanoqlarning latent davri, tutqanoqlar soni hamda sichqonlar letalligi[5].

Olingan natijalar. C-4 kompozitsiyasining etaminal-natriyning uyqu chaqiruvchi ta'siri fonida o'rganilishi

C-4 kompozitsiyasining etaminal-natriyning uyqu chaqiruvchi ta'siriga faollik 1-jadvalda keltirilgan. Quyidagi ko'rsatkichlar baholandi: latent davr, uyqu davomiyligi va uyquga ketgan hayvonlar soni. Nazorat guruhida etaminal-natriy qo'llanilganda 8 ta sichqon (80 %) uyquga ketdi, uyquning o'tacha davomiyligi esa $54,6 \pm 5,0$ daqiqani tashkil etdi. Eksperimental guruhlarda qo'llanilgan C-4 kompozitsiyasining 10 va 20 mg/kg dozalarida uyqu davomiyligi mos ravishda $58,2 \pm 5,8$ va $61,2 \pm 6,0$ daqiqani tashkil etdi.

Tadqiqot qilinayotgan C-4 kompozitsiyasini 10 mg/kg dozada kiritish uyqu davomiyligining nazorat ko'rsatkichlariga nisbatan 6 % ga, 20 mg/kg dozada qo'llash esa 12 % ga oshishiga olib keldi. Xuddi shunday tendensiya latent davr davomiyligi bo'yicha ham kuzatildi: C-4 kompozitsiyasi har ikkala dozada ham ushbu ko'rsatkichning biroz ortishiga sabab bo'ldi.

1 -jadval

C-4 kompozitsiyasining sichqonlarda etaminal-natriyning uyqu chaqiruvchi ta'siriga ta'siri ($M \pm m$; $n=10$)

Preparat, doza mg/kg	Latent davr		Uyqu davomiyligi		Uyquga ketgan hayvonlar	
	min	%	min	%	Guruhdagi hayvonlar soni / uyquga ketganlar soni	%
Nazorat	6,8 $\pm$ 0,54	100	54,6 $\pm$ 5,0	100	10/8	80
C-4, 10 mg/kg	7,2 $\pm$ 0,56	105,9	58,2 $\pm$ 5,8	106	10/8	80
C-4, 20 mg/kg	7,4 $\pm$ 0,7	108,8	61,2 $\pm$ 6,0	112	10/8	80

Eslatma: * - $p < 0,05$ nazoratga nisbatan

Shunday qilib, C-4 kompozitsiyasi 10 va 20 mg/kg dozalarida etaminal-natriyning uyqu chaqiruvchi ta'sirini biroz kuchaytiradi, bu esa uni uyqu chaqiruvchi dori vositalari bilan birgalikda qo'llashda maqbul hisoblanadi.

C-4 kompozitsiyasining xlorgidratning uyqu chaqiruvchi ta'siri fonida o'rganilishi

C-4 kompozitsiyasining xlorgidratning narkotik tipdagi uyqu chaqiruvchi ta'sirini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlar 2-jadvalda keltirilgan. Yuqorida bayon etilgan tadqiqotga o'xshash tarzda quyidagi ko'rsatkichlar qayd etildi: latent davr, uyqu davomiyligi va uyquga ketgan hayvonlar soni. Nazorat guruhida xlorgidrat qo'llanilganda 9 ta sichqon (90 %) uyquga ketdi, uyquning o'rta davomiyligi 9,3 $\pm$ 0,7 daqiqa, latent davr esa 23,5 $\pm$ 2,2 daqiqani tashkil etdi.

Eksperimental guruhlarda C-4 kompozitsiyasi 10 mg/kg dozada qo'llanilganda xlorgidrat yuborilishi fonida 10 ta sichqondan 2 tasi uyquga ketdi, uyqu davomiyligi nazorat guruhiga nisbatan 7,0 $\pm$ 0,5 daqiqagacha kamaydi ($p < 0,05$). Latent davr 24,7 $\pm$ 4,3 daqiqani tashkil etdi.

C-4 kompozitsiyasining 20 mg/kg dozada qo'llanilganda uyqu davomiyligi 6,3 $\pm$ 0,5 daqiqagacha kamaydi, uyquga ketgan hayvonlar soni 10 tadan 1 tani (10 %) tashkil etdi, latent davr esa 25,0 $\pm$ 2,4 daqiqaga teng bo'ldi.

2-jadval

C-4 kompozitsiyasining sichqonlarda xlorgidratning uyqu chaqiruvchi ta'siriga ta'siri ($M \pm m$; $n=10$)

Preparat, doza mg/kg	Latent davr		Uyqu davomiyligi		Uyquga ketgan hayvonlar	
	daqiqa	%	daqiqa	%	Guruhdagi hayvonlar soni / uyquga ketganlar soni	%
Nazorat	23,5 $\pm$ 2,2	100	9,3 $\pm$ 0,7	100	10/9	90
C-4, 10 mg/kg	24,7 $\pm$ 4,3	105	7,0 $\pm$ 0,5*	78,5	10/2	20
C-4, 20 mg/kg	25,0 $\pm$ 2,4	106	6,3 $\pm$ 0,5*	67,7	10/1	10

Eslatma: * - $p < 0,05$ nazoratga nisbatan

Shunday qilib, C-4 kompozitsiyasidan 10 mg/kg dozada xlorgidrat yuborilishi natijasida yuzaga keladigan uyqu davomiyligini statistik jihatdan ishonchli darajada ($p < 0,05$) qisqartiradi, shuningdek, uyquga ketgan hayvonlar soni nazorat guruhidagi 9 tadan C-4 kompozitsiyasidan 10 va 20 mg/kg dozada qo'llanilganda mos ravishda 2 va 1 tagacha sezilarli darajada kamayadi. C-4 kompozitsiyasidan xlorgidratning uyqu chaqiruvchi ta'siriga nisbatan antagonist hisoblanadi.

C-4 kompozitsiyasining strixninning tutqanoq chaqiruvchi ta'sirini o'rganish

C-4 kompozitsiyasining strixninning tutqanoq chaqiruvchi ta'siriga ta'sirini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlar 3-jadvalga kiritilgan bo'lib, undan ko'rinishicha, nazorat guruhida strixin qo'llanilganda o'lim ko'rsatkichi 40 % ni tashkil etdi va 10 ta sichqondan 7 tasida (70 %) tutqanoqlar qayd etildi. Eksperimental guruhlarda C-4 kompozitsiyasi 20 mg/kg dozada qo'llanilganda ko'rsatkichlarda o'zgarishlar kuzatilmadi, C-4 kompozitsiyasidan 10 mg/kg dozada kiritilganda esa tutqanoq kuzatilgan hayvonlar sonining 60 % gacha kamayishi va o'lim darajasining 30 % gacha pasayish tendensiyasi aniqlandi, bu preparat ta'siri ostida asab markazlari qo'zg'aluvchanligining pasayishini ko'rsatadi.

3-jadval

C-4 kompozitsiyasining sichqonlarda strixninning tutqanoq chaqiruvchi ta'sirini o'rganish ($M \pm m$; $n=10$)

Preparat, doza mg/kg	Latent davr		Tutqanoqlar		O'lim ko'rsatkichi	
	min	%	Guruhdagi hayvonlar soni / tutqanoq kuzatilganlar	%	Guruhdagi hayvonlar soni / nobud bo'lganlar	%
Nazorat	16,2 $\pm$ 1,3	100	10/7	70	10/4	40
C-4, 10 mg/kg	15,7 $\pm$ 0,9	96	10/6	60	10/3	30
C-4, 20 mg/kg	16,9 $\pm$ 1,1	104	10/7	70	10/4	40

Eslatma: * - $p < 0,05$ nazoratga nisbatan

Shunday qilib, C-4 kompozitsiyasini og'iz orqali yuborish yo'li bilan 10 mg/kg dozada qo'llash tutqanoqlar va o'lim ko'rsatkichlarining 10 % ga kamayishiga olib keldi; mazkur doza strixin ta'sirida yuzaga keladigan asab tizimidagi qo'zg'atuvchi jarayonlarni biroz susaytiradi.

Xulosalar

1. Turli ta'sir mexanizmiga ega bo'lgan uyqu chaqiruvchi moddalar (tormozlovchi neyromediatorlar) bilan birgalikda qo'llash jarayonida olingan natijalarni umumlashtirib, shuni xulosa qilish mumkinki, tadqiq qilinayotgan C-4 kompozitsiyasi terapevtik 10 mg/kg doza hamda undan ikki baravar yuqori - 20 mg/kg dozada tinchlantiruvchi vositalar bilan birgalikda qo'llash uchun maqbul hisoblanadi. Ayrim uyqu chaqiruvchi vositalarga (xlorgidrat) nisbatan esa antagonist ta'sir namoyon qiladi.

2. C-4 kompozitsiyasining tutqanoq chaqiruvchi neyromediatorlar bilan birgalikda qo'llanishi bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlar yakunlariga ko'ra, kuzatilgan ta'sirlar ishlab chiqilayotgan vositaning qo'llanilgan dozasi bog'liq holda o'zgarib bordi. Peroral yo'l bilan qo'llanilgan terapevtik 10 mg/kg doza sichqonlarda tutqanoqlar sonining 10–20 % ga kamayishiga olib keldi, ya'ni C-4 kompozitsiyasi yengil darajadagi tutqanoqqa qarshi ta'sirni namoyon etdi. Terapevtik dozadan ikki baravar yuqori - 20 mg/kg dozada esa C-4 kompozitsiyasi markaziy asab tizimidagi qo'zg'atuvchi jarayonlarga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi.

ADABIYOTLAR

1. European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. September 22, 2010. Official Journal of the European Union, L 276/33- L276/79
2. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая* /Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
3. OECD (2001) Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure No 420.
4. ICH harmonised tripartite guideline guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. S2(r1). Current *Step 4* version dated 9 November 2011.
5. ГОСТ Р 57146-2016 Лекарственные средства. для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ (ЮН S1A:1995, Guideline on need for carcinogenicity of pharmaceuticals, MOD) (S1B:1997, Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals, MOD) (S1C(R2):2008, Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals, MOD).