

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 318 (2016), 53 – 59

**M. M. Burkitbayev<sup>1</sup>, R. A. Islamov<sup>2\*</sup>, T. S. Kustova<sup>2</sup>, G. A. Kon<sup>2</sup>, A. N. Sabitov<sup>2</sup>, A. I. Ilin<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan,<sup>2</sup>Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Almaty, Kazakhstan.

\*E-mail: renatislamov@gmail.com

**THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF NANOSULFUR**

**Abstract.** Acute oral toxicity of nanosulfur size of about 75 nm was studied in female's mice. LD<sub>50</sub> values were between 300–2000 mg/kg for females in mice. Toxic signs were manifested in the form of depression locomotor activity. The thoracic and abdominal cavities were meticulously examined. At necropsy and histology we revealed flatulence colon, dystrophic changes in the liver and kidneys. Hepatocytes are filled with small and medium-sized lipid droplets. These results indicate that nanosulfur more toxic than powdered sulfur.

**Keywords:** nanosulfur, nanomaterial, acute toxicity, nanotoxicology.

УДК 546.22-121+ 544.773.422+57.016+615.9

**М. М. Буркитбаев<sup>1</sup>, Р. А. Исламов<sup>2\*</sup>,  
Т. С. Кустова<sup>2</sup>, Г. А. Кон<sup>2</sup>, А. Н. Сабитов<sup>2</sup>, А. И. Ильин<sup>2</sup>**<sup>1</sup>РГП «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Казахстан,<sup>2</sup>АО «Научный центр противоиных препаратов», Алматы, Казахстан**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАНОСЕРА**

**Аннотация.** Острую токсичность при пероральном введении наносера размером около 75 нм изучали на самках мышей. Было показано, что средняя смертельная доза находилась в диапазоне 300–2000 мг/кг. Наблюдались токсические симптомы в виде снижения активности животных. При некропсии и гистологическом исследовании обнаружили вздутие толстого кишечника, дистрофические изменения в печени и почках. Гепатоциты содержали мелкие и средние жировые капли. В результате было установлено, что наносера токсичнее, чем молотая сера.

**Ключевые слова:** наносера, наноматериал, острая токсичность, нанотоксикология.

**Введение.** Широкая активность против бактерий, грибов, а также в отношении насекомых, паразитирующих на кожных покровах, показана для наночастиц серы. Степень этой эффективности зависит от полиморфизма, размеров и формы серы. При этом относительно низкая токсичность элементарной серы для клеток млекопитающих делает наночастицы серы весьма перспективными для получения на их основе антимикробных препаратов [1-4]. Есть также данные о противоопухолевой активности элементарной серы [5]. Однако если токсичность осажденной микрокристаллической серы хорошо изучена, то её наноформа требует глубоких исследований [6]. Известно, что структура и компоновка атомов или молекул в кристалле оказывают влияние на биологическую активность фармацевтических субстанций [7]. Помимо полиморфизма кристаллов, размеры частиц также влияют на свойства вещества. Показано, что от размера частиц серы, селена, цинка, меди, титана зависит их биологическая доступность, активность и токсичность, причём не во всех случаях эта зависимость линейная [8-17]. В связи с этим было проведено исследование острой токсичности наносера размером частиц около 75 нм на лабораторных мышах.

**Материалы и методы исследования.** Исследуемое вещество – наносера с размерами блоков когерентного рассеяния 75 нм [18]. В качестве носителя использовали дистиллированную воду.

Острую токсичность исследовали на белых аутбредных самках мышей массой 20-24 г в соответствии с методическими рекомендациями Организации экономического сотрудничества и развития (ОЕСД) №. 423 [19]. Класс токсичности оценивали по системе классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС, англ. GHS) [19]. Раствор наносеры вводили внутривентрикулярно однократно с помощью зонда в объеме 0,5 мл. Животных содержали в условиях вивария РГКП «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга». Мыши находились в клетках с подстилкой из древесной стружки, предварительно выдержанной под воздействием УФ лучей. Подстил меняли 2 раза в неделю. Температура окружающей среды составила  $21 \pm 2$  °С, влажность  $50 \pm 10$  %, искусственный световой режим 12:12. Для животных была подобрана смешанная диета, включающая преимущественно корма, содержащие натуральные ингредиенты (корнеплоды, зерно). Кормление животных проводили 2 раза в день в одно и то же время суток. Доступ к воде был *ad libitum*. Маркировку животных осуществляли отметкой маркером участка шерсти на конечностях, спине и голове. Эвтаназию проводили с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными в CO<sub>2</sub> камере, содержащей 70 % CO<sub>2</sub> при скорости потока 30 л/мин (протокол этической комиссии № 38 от 26.10.2015 г). При некропсии изучали легкие, сердце, селезенку, печень, почки, желудочно-кишечный тракт. Органы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике [20]. Из парафиновых блоков делали срезы толщиной 5-7 микрон на полуавтоматическом микротоме ERM3000, срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты исследовали при помощи микроскопа прямого света DM1000 (Leica, Германия).

Математическую обработку полученных результатов проводили в Microsoft Excel-2010. После получения первичных данных, независимо от эксперимента, высчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Для выявления достоверности различий между экспериментальными значениями использовали коэффициент Стьюдента. Значения достоверности  $P > 0,05$  считали не существенными.

**Результаты и обсуждение.** После внутривентрикулярного введения наносеры в дозе 2000 мг/кг в течение первых трех часов умерла одна мышь, в течение первых суток – вторая. Сразу после введения и до 2 суток у животных реакция на внешние раздражители была значительно снижена. Мыши забились в угол клетки и практически не двигались. Дыхание было учащенное. При вскрытии брюшной полости погибших мышей обнаружили вздутие петель толстого кишечника (рисунок 1).



Рисунок 1 – Некропсия брюшной полости мыши, получившей 2000 мг/кг наносеры

Пищевод проходим и без изменений. Двенадцатипёрстная кишка и тонкий кишечник без каких-либо патологических изменений. Содержимое желудка светло-жёлтого цвета с незначительным серым оттенком, со слабым запахом сернистого газа, что указывает на взвесь наносеры. Одно животное выжило, и было оставлено до окончания эксперимента. На 15 сутки животное было подвергнуто эвтаназии и некропсии (рисунок 2).



Рисунок 2 – Некропсия мыши на 15 день эксперимента, получившей 2000 мг/кг наносеры

При некропсии мыши из группы 2000 мг/кг, подвергнутого эвтаназии, было обнаружено следующее (рисунок 2). Грудная полость была свободной от жидкости, поверхность плевры без изменений; легкие бледно-розового цвета, воздушные, отдельные доли полнокровны. В сердце четко прослеживались коронарные сосуды. Купол диафрагмы не изменен. Поверхность висцеральных органов, петли кишечника (тонкого и толстого), брыжеечные лимфатические узлы были без изменений. Однако толстый кишечник вздут. Селезенка темно – вишневого цвета была увеличена, при продольном срезе не оставляла соскоб на лезвие скальпеля. Почки светло-коричневого цвета, капсула почки тяжело снималась. При разрезе граница между мозговым и корковым слоем четко дифференцировалась, лоханки расширены и несколько отечные. В желудке отмечалось содержимое, складчатая структура слизистой была сохранена. При поперечном разрезе двенадцатиперстной кишки вытекал однородный химус светло-желтого цвета без запаха. Петли толстого кишечника вздуты. Органы репродуктивной системы были без изменений. При зондировании рога матки проходима. Полость рта свободная, слизистая без изменений.

Поскольку наблюдали смертность животных в дозе 2000 мг/кг, согласно руководству [19], доза наносеры была снижена до 300 мг/кг. Смертность животных при 300 мг/кг отсутствовала в течение всего периода наблюдения (14 дней). При этом в первые часы эксперимента наблюдали следующие токсические симптомы: животные сбивались в кучу, повышалась реакция на внешние раздражители (шум). Все симптомы исчезали через 4 часа после введения исследуемого вещества. Динамика изменения массы тела животных в ходе эксперимента представлена в таблице.

Изменение массы тела мышей после однократного внутрижелудочного введения наносеры в дозе 300 мг/кг,  $M \pm m$

Условия эксперимента	Средняя масса животных, г		
	1 сутки	8 сутки	15 сутки
Контрольные животные (растворитель)	22,0±0,5	22,9±0,5	24,2±0,5
Наносера	22,4 ± 0,8	22,4 ± 1,2	22,0 ± 1,9

Исследование динамики массы тела мышей, получавших раствор наносеры, не выявило достоверного снижения этого параметра. По истечению 15 суток всех животных выводили из эксперимента путем эвтаназии в CO<sub>2</sub> камере и проводили макроскопию внутренних органов экспериментальных животных (рисунок 3).

Положение органов анатомически правильно, брюшина была гладкая и блестящая, в грудной и брюшной жидкости не обнаруживалось. Печень темно-коричневого цвета, края выглядели округлыми у лопастей с вентральной стороны, при разрезе слабый соскоб, у всех лопастей поверхность ровная и гладкая. Селезенка темно-вишневого цвета, увеличена, набухшая капсула выглядела напряженной, блестящей, при разрезе прослеживалась белая пульпа. Слабый соскоб на лезвии



Рисунок 3 – Некропсия мыши, получившей 300 мг/кг наносеры

скальпеля. Почки бобовидной формы гладкие, блестящие, упругие, капсула снималась легко. На разрезе граница коркового и мозгового вещества четкая, преобладало корковое вещество. Органы малого таза были без изменений. Подкожные лимфатические узлы не увеличены.

При гистологическом исследовании печени мышей контрольной группы наблюдали типичную морфологическую картину, характерную для данного органа, без патологических изменений. При исследовании почек структурных изменений также не выявлено. В гистологических срезах селезенки, патолого-морфологических изменений в структурных компонентах органа не наблюдалось. Структура легких, сердца и желудка была без изменений.

Гистологическое исследование тканей мышей из группы 2000 мг/кг выявило в печени гепатоциты с гиперхромным ядром и гомогенной эозинофильной цитоплазмой. Гепатоциты в состоянии мелко- и средне-капельной жировой дистрофии. Строма органа очагово инфильтрирована лимфоидно-клеточными элементами. Обнаружена активация клеток Купфера. Расширение пространства Диссе преимущественно в перипортальной зоне. Очаговый периваскулярный отек (рисунок 4).

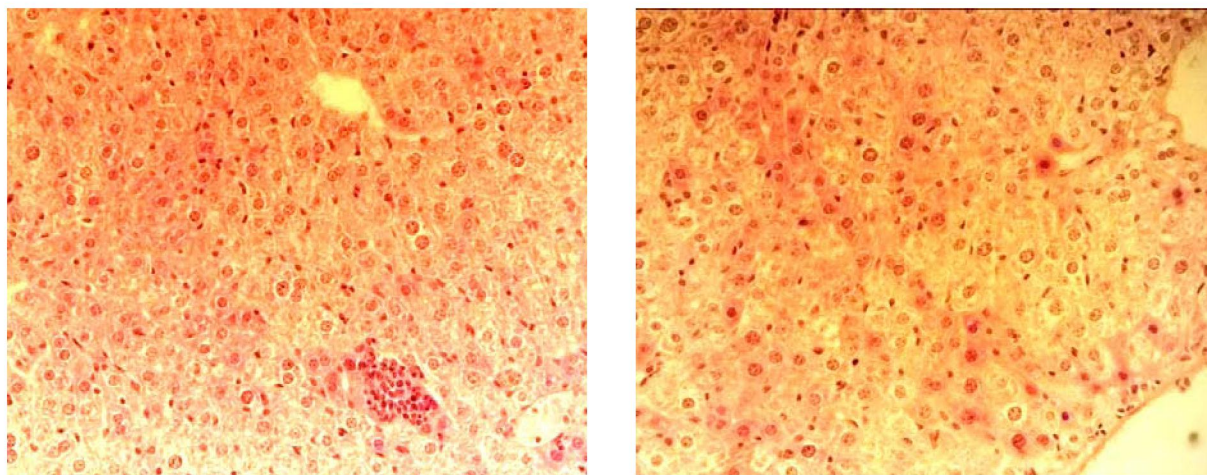


Рисунок 4 – Гистоструктура печени мышей из группы 2000 мг/кг (увеличение: об.×40, ок. 10; окраска: гематоксилин-эозин)

В почках отмечаются дистрофические изменения проксимальных канальцев, в отдельных канальцах эпителиоциты полностью закрывают просвет. В просветах дистальных канальцев, петель Генле отмечается гомогенно окрашенное содержимое (рисунок 5). В селезенке наблюдали выраженное обеднение красной и белой пульпы лимфоцитами, делимфатизацию периферических зон фолликула и отек стромы (рисунок 6).

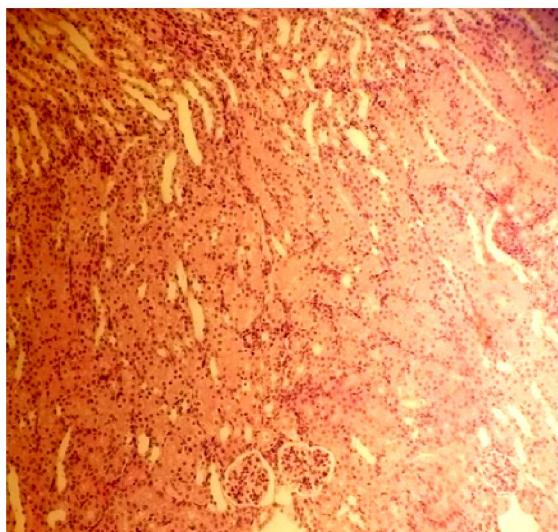


Рисунок 5 – Гистоструктура почки мыши из группы 2000 мг/кг (увеличение: об.×20, ок. 10; окраска: гематоксилин-эозин)

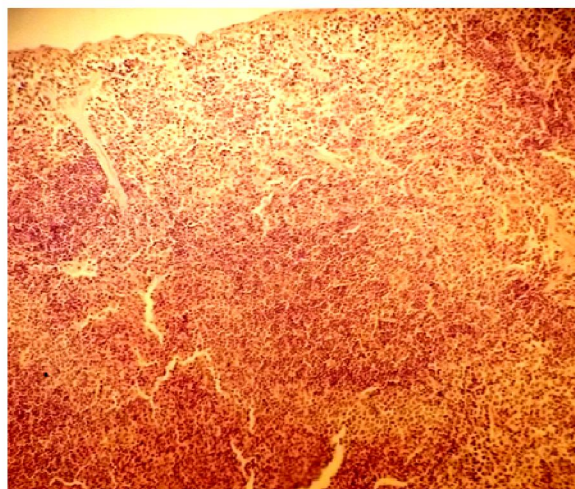


Рисунок 6 – Гистоструктура селезенки мыши из группы 2000 мг/кг (Увеличение: об.×20, ок. 10; окраска: гематоксилин-эозин)

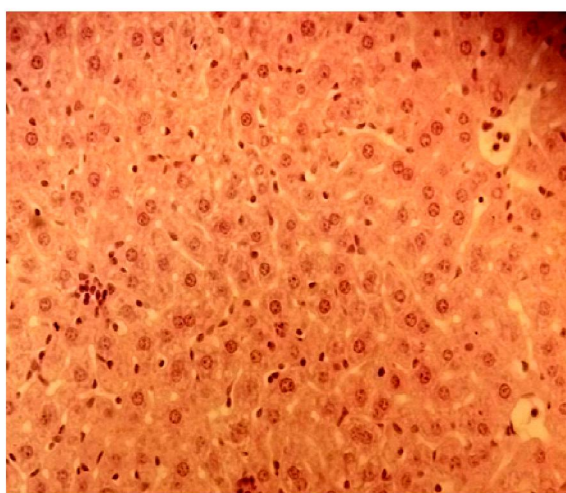


Рисунок 7 – Гистоструктура печени мышей из группы 300 мг/кг (Увеличение: об.×40, ок. 10; окраска: гематоксилин-эозин)

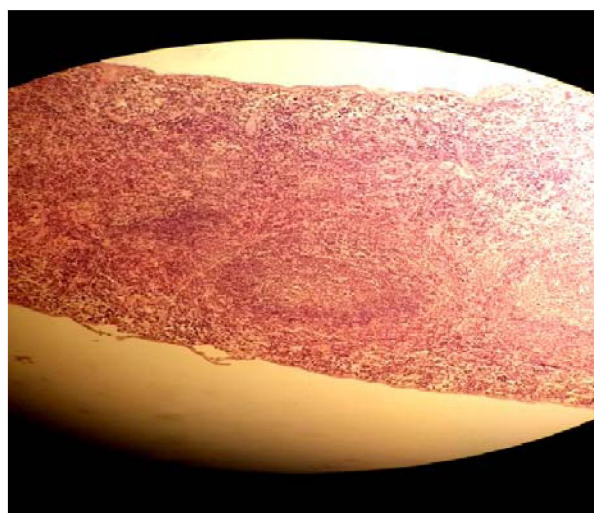


Рисунок 8 – Гистоструктура селезенки мышей из группы 300 мг/кг (Увеличение: об.×20, ок. 10; окраска: гематоксилин-эозин)

Печень мышей, получивших 300 мг/кг наносеры, имела нормальное дольковое строение (рисунок 7). Гепатоциты нормального строения редко с двумя и более ядрами. Выявлена слабая активация клеток Купфера. Патологических изменений в почках не выявлено. Исследование селезенки показало незначительное сокращение белой пульпы, с обеднением красной и белой пульпы лимфоцитами (рисунок 8).

Таким образом, изучение острой токсичности наносеры позволило установить её степень и класс опасности. Средняя смертельная доза составляет  $>300 < 2000$  мг/кг. Согласно согласованной на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ исследуемое вещество – наносера относится к 4 классу токсичности. Некропсия позволила установить, что органами-мишенями токсического поражения являются печень и почки. Для сравнения, средняя смертельная доза элементарной серы при однократном оральном введении составляет выше 2000 мг/кг [21].

**Закключение.** В настоящем исследовании острой токсичности на мышах было показано, что наносера относится к 4 классу токсичности с диапазоном ЛД<sub>50</sub> от 300 до 2000 мг/кг. Гистологические исследования выявили органы-мишени токсического поражения, которыми являются печень и почки.

**Благодарность.** Работа выполнялась в рамках программно-целевого финансирования Министерства образования и науки Республики Казахстан на 2015-2017 гг. по приоритету «Рациональное использование природных ресурсов, переработка сырья и продукции»: 0130/ПЦФ-14 «Разработка новых методов получения наночастиц серы для создания технологий производства препаратов различного функционального назначения».

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gupta A.K., Nicol K. The use of sulfur in dermatology // *J. Drugs Dermatol.* – 2004. – Vol. 3, N 4. – P. 427-431.
- [2] Schneider T., Baldauf A., Ba L.A., Jamier V., Khairan K., Sarakbi M.B., Reum N., Schneider M., Röseler A., Becker K., Burkholz T., Winyard P.G., Kelkel M., Diederich M., Jacob C. Selective antimicrobial activity associated with sulfur nanoparticles // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2011. – Vol. 7, N 3. – P. 395-405.
- [3] Choudhury S.R., Mandal A., Ghosh M., Basu S., Chakravorty D., Goswami A. Investigation of antimicrobial physiology of orthorhombic and monoclinic nanoallotropes of sulfur at the interface of transcriptome and metabolome // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 97, N 13. – P. 5965-78.
- [4] Choudhury S.R., Goswami A. Supramolecular reactive sulphur nanoparticles: a novel and efficient antimicrobial agent // *J. Appl. Microbiol.* – 2013. – Vol. 114, N 1. – P. 1-10. – doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05422.x.
- [5] Duan F., Li Y., Chen L., Zhou X., Chen J., Chen H., Li R. Sulfur inhibits the growth of androgen-independent prostate cancer in vivo // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 9, N 1. – P. 437-441.
- [6] Pesticides and toxic substances. Sulfur. United States Environmental Protection Agency. – 1991. – P. 4.
- [7] Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 369 с.
- [8] Boyda E.S., Druschel G.K. Involvement of intermediate sulfur species in biological reduction of elemental sulfur under acidic, hydrothermal conditions // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2013. – Vol. 79, N 6. – P. 2061-2068.
- [9] Choudhury S.R., Ghosh M., Mandal A., Chakravorty D., Pal M., Pradhan S., Goswami A. Surface-modified sulfur nanoparticles: an effective antifungal agent against *Aspergillus niger* and *Fusarium oxysporum* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 90, N 2. – P. 733-743.
- [10] Sudarsan B., Pragati S.P., Chandrababu C.K. Anti-microbial studies using sulphur nano particles on dandruff causing *Malassezia* yeasts // *Proceedings of the World Congress on Engineering.* – 2015. – Vol. II. – London. U.K. – 1 p.
- [11] Peng D., Zhang J., Liu Q., Taylor W. Size effect of elemental selenium nanoparticles (Nano-Se) at supranutritional levels on selenium accumulation and glutathione S-transferase activity // *J. Inorg. Biochem.* – 2007. – Vol. 101, N 10. – P. 1457-1463.
- [12] Chen Z. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo // *Toxicology Letters.* – 2006. – Vol. 163. – Iss. 2. – P. 109-120.
- [13] Heinlaan M., Ivask A., Blinov I., Dubourguier H.-Ch., Kahru A. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO<sub>2</sub> to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* // *Chemosphere.* – 2008. – Vol. 71. – Iss. 7. – P. 1308-1316.
- [14] Wang B. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice // *Toxicology Letters.* – 2006. – Vol. 161. – Iss. 2. – P. 115-123.
- [15] Ostiguy C., Lapointe G., Trottier M., Menard L., Cloutier Y., Boutin M., Antoun M., Normand Ch. Health effects of nanoparticles. Studies and research projects. IRSST. – 2006. – P. 52.
- [16] Karlsson H.L., Gustafsson J., Cronholm P., Möller L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano- and micrometer size // *Toxicol. Lett.* – 2009. – Vol. 188, N 2. – P. 112-118.
- [17] Jiang W., Mashayekhi H., Xing B. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles // *Environ. Pollut.* – 2009. – Vol. 157, N 5. – P. 1619-1625.
- [18] Urakaev F.Kh., Bulavchenko A.I., Uralbekov B.M., Massalimov I.A., Tatykayev B.B., Bolatov A.K., Dzharlykasimova D.N., Burkitbayev M.M. Mechanochemical synthesis of colloidal sulfur particles in the Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-H<sub>2</sub> (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)-Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> system // *Colloid Journal.* – 2016. – Vol. 78, N 2. – P. 210-219.
- [19] Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD guidelines for the testing of chemicals. – OECD. – 2001. – № 423. – 14 p.
- [20] Wayt R., Maclarson T., Newman W. Histology. Modern principles and methods // Elsevier. – 1996. – 323 p.
- [21] Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance sulfur. EFSA Scientific Report. – 2008. – Vol. 221. – P. 1-70.

#### REFERENCES

- [22] Gupta A.K., Nicol K. *J. Drugs Dermatol.* **2004**, 3, 427-431.
- [23] Schneider T., Baldauf A., Ba L.A., Jamier V., Khairan K., Sarakbi M.B., Reum N., Schneider M., Röseler A., Becker K., Burkholz T., Winyard P.G., Kelkel M., Diederich M., Jacob C. *J. Biomed. Nanotechnol.* **2011**, 7, 395-405.
- [24] Choudhury S.R., Mandal A., Ghosh M., Basu S., Chakravorty D., Goswami A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, 97, 5965-78.

- [25] Choudhury S.R., Goswami A. *J. Appl. Microbiol.* **2013**, *114*, 1-10. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05422.x
- [26] Duan F., Li Y., Chen L., Zhou X., Chen J., Chen H., Li R. *Oncol. Lett.* **2015**, *9*, 437-441.
- [27] Pesticides and toxic substances. Sulfur. *United States Environmental Protection Agency.* **1991**, 4.
- [28] Sarvilina I.V., Karkishhenok V.N., Gorshkova Ju.V. *Tehnosfera*, **2007**, 369 (in Russ.).
- [29] Boyda E.S., Druschel G.K. *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2061-2068.
- [30] Choudhury S.R., Ghosh M., Mandal A., Chakravorty D., Pal M., Pradhan S., Goswami A. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *90*, 733-743.
- [31] Sudarsan B., Pragati S.P., Chandrababu C.K. *Proceedings of the World Congress on Engineering.* **2015**, *II*, 1.
- [32] Peng D., Zhang J., Liu Q., Taylor W. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1457-1463.
- [33] Chen Z. *Toxicology Letters.* **2006**, *163*, 109-120.
- [34] Heinlaan M., Ivask A., Blinov I., Dubourguiet H.-Ch., Kahru A. *Chemosphere.* **2008**, *71*, 1308-1316.
- [35] Wang B. *Toxicology Letters.* **2006**, *161*, 115-123.
- [36] Ostiguy C., Lapointe G., Trottier M., Menard L., Cloutier Y., Boutin M., Antoun M., Normand Ch. *IRSSST.* **2006**, 52.
- [37] Karlsson H.L., Gustafsson J., Cronholm P., Möller L. *Toxicology Letters.* **2009**, *188*, 112-118.
- [38] Jiang W., Mashayekhi H., Xing B. *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 1619-1625.
- [39] Urakaev F.Kh., Bulavchenko A.I., Uralbekov B.M., Massalimov I.A., Tatykayev B.B., Bolatov A.K., Dzharlykashimova D.N., Burkitbayev M.M. *Colloid Journal.* **2016**, *78*, 210-219.
- [40] Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method № 423. OECD guidelines for the testing of chemicals. *OECD.* **2001**, 14.
- [41] Wayt R., Maclarson T., Newman W. *Elsevier*, **1996**, 323.
- [42] Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance sulfur. *EFSA Scientific Report.* **2008**, *221*, 1-70.

**М. М. Буркитбаев<sup>1</sup>, Р. А. Исламов<sup>2\*</sup>, Т. С. Кустова<sup>2</sup>, Г. А. Кон<sup>2</sup>, А. Н. Сабитов<sup>2</sup>, А. И. Ильин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Эл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан,

<sup>2</sup>Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

#### **НАНОКҮКІРТТІҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУ**

**Аннотация.** Нанокүкірттің жедел уыттылығын мөлшері 75 нм болатын аналық тышқандарға жұтқызу арқылы зерттелді. Орта өлім-жітімге әкелетін доза 300–2000 мг/кг ауқымында болатыны көрінді. Қозғалыс белсенділігінің төмендеуіне сәйкес улану симптомдары байқалды. Некропсия және гистологиялық зерттеу кезінде тоқ ішектің ісінуі мен бауыр және бүйректе дистрофикалық өзгерістері пайда болды. Гепатоциттер ұсақ және орта май тамшыларынан құралды. Нәтижесінде, нанокүкірттің ұнтақталған күкіртке қарағанда уытты екені анықталды.

**Түйін сөздер:** нанокүкірт, наноматериал, жедел уыттылық, нанотоксикология.

#### **Сведения об авторах:**

**Буркитбаев М.М.** – первый проректор КазНУ им аль-Фараби, член-корреспондент НАН РК, доктор химических наук, профессор, e-mail: Mukhambetkali.Burkitbayev@kaznu.kz;

**Исламов Р.А.** – начальник отдела доклинических испытаний, АО «Научный центр противинфекционных препаратов», кандидат биологических наук, e-mail: renatislamov@gmail.com;

**Кустова Т.С.** – заведующий лабораторией фармакологии и токсикологии, АО «Научный центр противинфекционных препаратов», PhD;

**Кон Г.А.** – научный сотрудник лаборатории фармакологии и токсикологии, АО «Научный центр противинфекционных препаратов»;

**Сабитов А.Н.** – управляющий исследовательской базой, АО «Научный центр противинфекционных препаратов», кандидат химических наук;

**Ильин А.И.** – председатель Правления АО «Научный центр противинфекционных препаратов», доктор химических наук, академик КазНАЕН.