

УДК: 616.36:613.63

КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА

Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия

В настоящее время в качестве гепатопротекторов часто применяются адеметионин и этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающие широкими антиоксидантными свойствами. В ранее проведенных исследованиях было установлено гепатопротекторное действие оксиметилурацила.

Целью данного исследования являлось изучение функционального состояния печени и сравнительный анализ гепатопротекторной активности ОМУ, адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината на ранних этапах токсического воздействия тетрахлорметана.

Представлены данные по изучению биохимических и морфологических показателей при остром воздействии тетрахлорметана на фоне коррекции Гептором, Мексидолом и оксиметилурацилом. Установлено, что по биохимическим показателям через 24 часа после воздействия ТХМ более эффективным оказался ОМУ, по данным морфологических исследований – Гептор. Через 72 часа гепатотропный эффект всех изученных препаратов можно считать сопоставимым по биохимическим и морфологическим показателям.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, тетрахлорметан, коррекция, ранние сроки, эффективность.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В. КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА. Медицина труда и экология человека. 2020; 3:87-100

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», E-mail: e.f.repina@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10312>

CORRECTION OF OXYMETHYLURACIL-INDUCED LIVER DAMAGE AT THE EARLY STAGES OF TOXIC EXPOSURE TO HIGH DOSES OF TETRACHLOROMETHANE

Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Baigildin S.S., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Mukhammadieva G.F., Valova Ya.V.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The goal of this study was to investigate the functional state of the liver and comparative analysis of the hepatoprotective activity of OMU, ademetonine and ethylmethyl hydroxypyridine succinate at the early stages of carbon tetrachloride exposure.

The findings of the study on biochemical and morphological indicators under acute exposure to carbon tetrachloride against the background of correction by "Heptor", "Mexidol" and oxymethyluracil are presented. It has been shown that in terms of biochemical indicators after 24 hours of CTC exposure, OMU turned out to be more effective, according to morphological studies - "Heptor". After 72 hours, the hepatotropic effect of all the agents studied can be considered comparable in terms of biochemical and morphological indicators.

Keywords: *toxic liver damage, carbon tetrachloride, correction, early terms, effectiveness*

For citation: *Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Baygildin S.S., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Mukhammadiyeva G.F., Valova Ya.V. CORRECTION OF LIVER DAMAGE WITH OXYMETHYLURACIL AT EARLY STAGES AFTER TOXIC EXPOSURE TO HIGH DOSES OF TETRAHLOROMETHANE. Occupational health and human ecology. 2020; 3:87-100*

For correspondence: *Elvira F. Repina, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, E-mail: e.f.repina@bk.ru*

Financing. *The study was not financially supported.*

Conflict of interest: *The authors declare they have no conflict of interest.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10312>

Метаболические нарушения в печени развиваются при отравлениях различной этиологии. Первым фактором, оказывающим неблагоприятное действие на печень, является мембраноповреждающий эффект, опосредованный действием свободных радикалов и перекисным окислением липидов (ПОЛ) [1, 2]. Накопление оксидантов приводит к истощению ферментов антиоксидантов, вследствие чего происходит повреждение мембраны с последующим развитием цитолиза, который приводит к последующему некробиозу [3].

Тетрахлорметан (ТХМ) является классическим токсикантом для моделирования острого токсического гепатита [4, 5]. Даже кратковременное действие токсичных доз ТХМ вызывает нарушение основных функций печени [6]. Нарушение структурных компонентов печени и ее функциональное состояние коррелирует с дозой поступившего вещества. При микроскопическом исследовании обнаруживается цитолиз гепатоцитов, инфильтрация лейкоцитами и холестаза [7, 8]. Действие известных и широкоприменяемых лекарственных препаратов направлено обычно на восстановление структуры мембраны или антиоксидантную защиту [9, 10, 11, 12, 13]. В современной гастроэнтерологической практике применяются адеметионин и этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами [2, 14, 15, 16, 17].

Способность оксиметилурацила (ОМУ) оказывать защитное действие на гепатоциты показана в ряде предыдущих исследований. Гепатопротекторный эффект ОМУ опосредован ингибированием процессов ПОЛ, активацией репаративных процессов, антикатаболическими эффектами [18, 19, 20, 21].

Целью данного исследования являлось изучение функционального состояния печени и сравнительный анализ гепатопротекторной активности ОМУ, адеметионина и этилметилгидроксипиридина сукцината на ранних этапах токсического воздействия ТХМ.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования были произведены на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г. Использован сухой сбалансированный корм для животных «Чара» производства ООО «МультиТорг» (Россия). Крысы в количестве 70 голов случайной выборки были разделены на группы по 7 животных в каждой, животных содержали при температуре воздуха 21 ± 1 °С. В качестве токсиканта использовали 50% раствор ТХМ. Очищенное оливковое масло вводили группе контроля (отрицательный контроль).

В качестве корректирующего действия использован ОМУ, который синтезирован в Уфимском институте химии УФХ РАН. В качестве препаратов сравнения применили адеметионин (Гептор, производства Верофарм, Россия) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, производства Фармософт, Россия). Дизайн исследования представлен в таблице 1. Эвтаназия проводилась в подгруппе А через 25 часов, в подгруппе В через 73 часа.

Таблица 1

Дизайн исследования

№ группы	Количество животных	Контрольное вещество или токсикант, подкожно / доза	Лечебный препарат, путь введения / доза, мг/кг	Время введения лечебного препарата
1	2	3	4	6
1А	7	Оливковое масло / эквивалентный объем	-	-
1Б	7	Оливковое масло / эквивалентный объем	-	-
2А	7	ТХМ / 2 г/кг	-	-
2Б	7	ТХМ / 2 г/кг	-	-
3А	7	ТХМ / 2 г/кг	ОМУ, Перорально / 50	через 1, 24 часа после токсиканта
3Б	7	ТХМ / 2 г/кг	ОМУ, Перорально / 50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта
4А	7	ТХМ / 2 г/кг	Гептор, Внутривенно / 50	через 1, 24 часа после токсиканта
4Б	7	ТХМ / 2 г/кг	Гептор, Внутривенно / 50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта
5А	7	ТХМ / 2 г/кг	Мексидол, подкожно / 50	через 1, 24 часа после токсиканта
5Б	7	ТХМ / 2 г/кг	Мексидол, подкожно / 50	через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта

Экспериментальную работу проводили с соблюдением международных принципов по содержанию животных, задействованных в экспериментах. Эвтаназия животных проводилась с помощью CO_2 , после чего производилась декапитация.

Исследование биохимических показателей крови животных осуществлялось на сыворотке с помощью «Stat Fax 3300» («Awareness Technology»). Проводилось определение основных показателей метаболизма и цитолиза гепатоцитов: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, холестерин, триглицериды, общий белок, мочевиная кислота (ООО «Вектор-Бест») [22].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows. Расчет включал определение средних величин, стандартной ошибки, вероятность принятия нулевой гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок определяли с использованием критерия Стьюдента. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Ткани печени для гистологического исследования были фиксированы в 10% формалине на фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$) и подвергнуты стандартной процедуре гистологической проводки (через изопропанол) для заливки в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологические препараты были исследованы с помощью световых микроскопов ЛОМО Микмед-2 и Zeiss AXIO Imager D2.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования биохимических показателей в сыворотке крови через 25 часов после введения ТХМ представлены в таблице 2. Наблюдались статистически значимые различия в 9 из 14 использованных биохимических показателей, в частности, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, в показателях, отражающих нарушение белкового обмена (общий белок, альбумин, α_1 -глобулин, отношение альбуминов к глобулинам) и общего метаболизма в клетках печени (холестерина, мочевиной кислоты).

В группе животных положительного контроля определялось повышение активности АЛТ в 2,0 и АСТ в 1,5 раза, при сравнении с животными, не получавшими ТХМ ($p < 0,01$). Повышение цитолизных ферментов свидетельствует о повреждении мембраны клеток печени. Превышение уровня щелочной фосфатазы показывает наличие процессов скопления желчи в печени. Наблюдалось снижение содержания в сыворотке крови холестерина и альбуминов и нарушение соотношения белков разных фракций. Уровень мочевиной кислоты повысился на 50%.

После введения подопытным ОМУ наблюдалось восстановление биохимических показателей в сыворотке крови практически до уровня интактных животных: уровень АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы снизился на 37,5; 32,0 и 26,0% соответственно ($p < 0,01$). Наблюдалось снижение уровня мочевиной кислоты на 27,3%, нормализация белковых показателей крови ($p < 0,001$). Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что ОМУ уже на ранних сроках после интоксикации оказывает репаративное действие и гепатопротекторную активность.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных при воздействии ТХМ и его коррекции через 25 часов

Показатели	Группы животных				
	контроль	ТХМ	ТХМ + ОМУ	ТХМ + Гептор	ТХМ + Мексидол
	1А	2А	3А	4А	5А
1	2	3	4	5	6
АСТ, Е/л	173,7±4,4	263,0±25,9*	164,5 ±5,4**	222,9 ±15,02	225,5±7,3
АЛТ, Е/л	52,6±2,0	106,1±9,4*	72,2±4,1**	56,1±2,2**	68,8±3,8**
ЛДГ, Е/л	2162,4± ±100,7	2184,6± ±279,6	2155,5± ±145,4	2349,4± ±148,3	2159,0± ±231,5
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	480,1±37,9*	358,0±13,5**	355,1±26,2	379,4±10,4
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,34±0,14*	1,27±0,08	1,74±0,14**	1,79±0,15**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,06	0,73±0,05	0,79±0,13	0,56±0,06**	0,77±0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	175,9±20,2*	127,8±4,3**	132,9±4,3**	130,6±8,1**
Общий белок, г/л	70,7±0,75	67,1±1,6*	64,8±1,7	67,1±2,0	66,6±1,2
Альбумины, %	45,2±0,5	38,6±0,7*	41,0±0,67	40,5±1,83	37,8±0,32
α ₁ -глобулины, %	14,23±0,82	16,9±0,74*	16,8±0,8	16,17±1,33	17,1±0,65
α ₂ -глобулины, %	8,89±0,44	9,0±0,36	10,3±0,6	10,37±0,48**	8,9±0,8
β-глобулины, %	16,8±0,36	18,6±1,04	20,8±0,4	20,17±0,87	20,3±0,1
γ-глобулины, %	14,52±0,58	16,9±1,5	11,05±0,5**	12,8±1,0**	15, 9±0,6
Отношение альбумины/глобулины	0,83±0,05	0,63±0,02*	0,69±0,02**	0,69±0,05	0,61±0,01

*- статистически значимая разница между группами 1А и 2А; p<0,05;

** - статистически значимая разница между группами 2А, 3А, 4А, 5А; p<0,001.

Введение экспериментальным животным препаратов Гептор и Мексидол аналогично привело к снижению АЛТ практически до референсных значений. При сравнении эффективности всех трех препаратов следует заключить, что эффективность ОМУ адекватна препаратам сравнения.

Через 72 часа после затравки наблюдалось повышение активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты и снижение уровня холестерина. Также у животных наблюдалось понижение показателей альбумина на фоне повышения глобулинов (p<0,05).

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных при воздействии ТХМ и его коррекции через 73 часа

Показатели	Группы животных				
	контроль	ТХМ	ТХМ + ОМУ	ТХМ + Гептор	ТХМ + Мексидол
	1Б	2Б	3Б	4Б	5Б
АСТ, Е/л	173,7±4,4	242,2±17,6*	225,84±14,1	239,5±9,4	236,7±12,6
АЛТ, Е/л	52,6±2,0	109,7±16,1*	78,5±5,0**	72,33±4,5**	74,7±10,0**
ЛДГ, Е/л	2162,4± ±100,7	1594,9± ±34,5*	1893,0± ±50,0**	1349,8± ±75,5	2322,8± ±163,6**
Щелочная фосфатаза, Е/л	308,8±15,9	395,4±35,0*	348,5±36,9	375,6±30,3	384,7±57,2
Холестерин, ммоль/л	2,19±0,12	1,46±0,02*	1,6±0,06**	1,6±0,06**	2,29±0,16**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,06	0,78±0,07	0,57±0,05	0,69±0,06	0,71±0,07
Мочевая кислота, моль/л	123,9±3,3	173,6±3,3*	120,6±7,5**	135,4±13,2**	161,8±4,9**
Общий белок, г/л	70,7±0,75	70,4±1,7	63,4±2,24**	67,4±2,54	78,8±5,7
Альбумины, %	45,2±0,5	37,0±0,35*	39,5±0,5**	36,09±1,5	39,5±0,24**
α ₁ -глобулины, %	14,23±0,82	19,7±0,31*	15,1±0,95**	20,05±0,43	17,6±0,9
α ₂ -глобулины, %	8,89±0,44	11,52±0,48*	13,1±0,59	9,65±0,05**	11,8±0,6
β-глобулины, %	16,8±0,36	19,8±0,36*	20,27±0,81	19,1±0,41	19,8±0,5
γ-глобулины, %	14,52±0,58	12,16±0,8*	12,0±1,2	12,21±0,29	11,3±0,5
Отношение альбумины/глобулины	0,83±0,05	0,59±0,011*	0,66±0,04	0,57±0,03	0,65±0,01**

*- статистически достоверная разница между животными групп 1А и 2А; p<0,05;

** - статистически достоверная разница между животными групп 2А, 3А, 4А, 5А; p<0,001.

В результате исследования показана высокая активность ОМУ в качестве гепатопротектора. Введение ОМУ привело к снижению активности АЛТ на 28,4%, повышению уровня холестерина на 9,6% и снижению содержания мочевой кислоты на 30,5% (p<0,001). Также выявлено снижение активности ЛДГ, количества общего белка и процентного соотношения белков сыворотки крови (p<0,001). Действие Гептора и Мексидола приводило к нормализации активности АЛТ, уровня холестерина, мочевой кислоты сыворотки крови (p<0,001), при этом активность ферментов АСТ и щелочной фосфатазы оставалась высокой. По выраженности гепатопротекторное действие ОМУ сопоставимо с лекарственными препаратами Гептор (адеметионин) и Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

При проведении морфологических исследований в печени крыс группы отрицательного контроля каких-либо признаков повреждения не обнаружено. На гистологических препаратах печени крыс группы положительного контроля через 24 часа

выявлялись патоморфологические признаки слабой и средней степени токсического повреждения. Через 72 часа отмечены значительные нарушения в паренхиме печени: выявлялись центролобулярные некрозы, иногда переходящие в мостовидные, встречались клетки со сморщенной эозинофильной цитоплазмой и пикнотичным разрушающимся ядром, около полнокровных центральных вен и портальных трактов на месте погибших гепатоцитов обнаруживались клеточные инфильтраты.

Через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Гептор у большинства крыс прослеживалась радиальность расположения трабекул гепатоцитов (рис. 1). Центролобулярные гепатоциты имели мелкокапельную вакуолизацию, гепатоциты перипортальной и промежуточной зоны не имели выраженных изменений, кроме некоторого полнокровия. Вокруг центральных вен обычно обнаруживались участки с клеточной инфильтрацией.

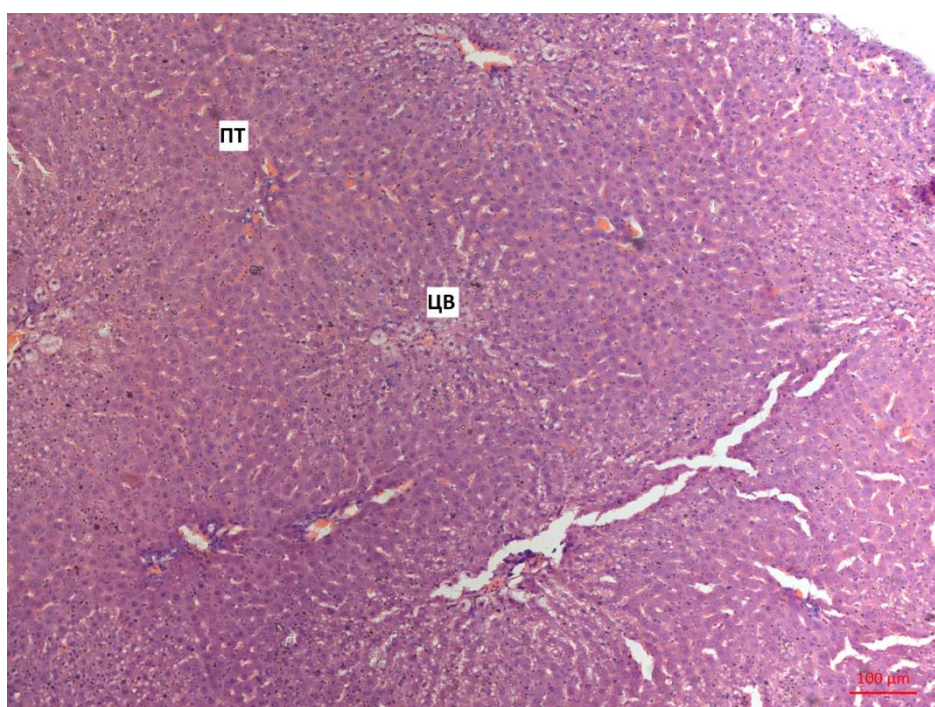


Рис. 1. Паренхима печени крыс через 24 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Гептором. ЦВ – центральная вена, ПТ – портальный тракт. Окраска гематоксилин-эозином. Увел.Х200

У крыс через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Мексидол радиальность расположения трабекул нарушалась только в центролобулярных зонах по причине наличия в них зон некрозов, гидрической и балонной дегенерации, сопровождающихся клеточным инфильтратом. Интермедиарные и перипортальные гепатоциты не имели выраженных изменений, однако были кровенаполнены (рис. 2).

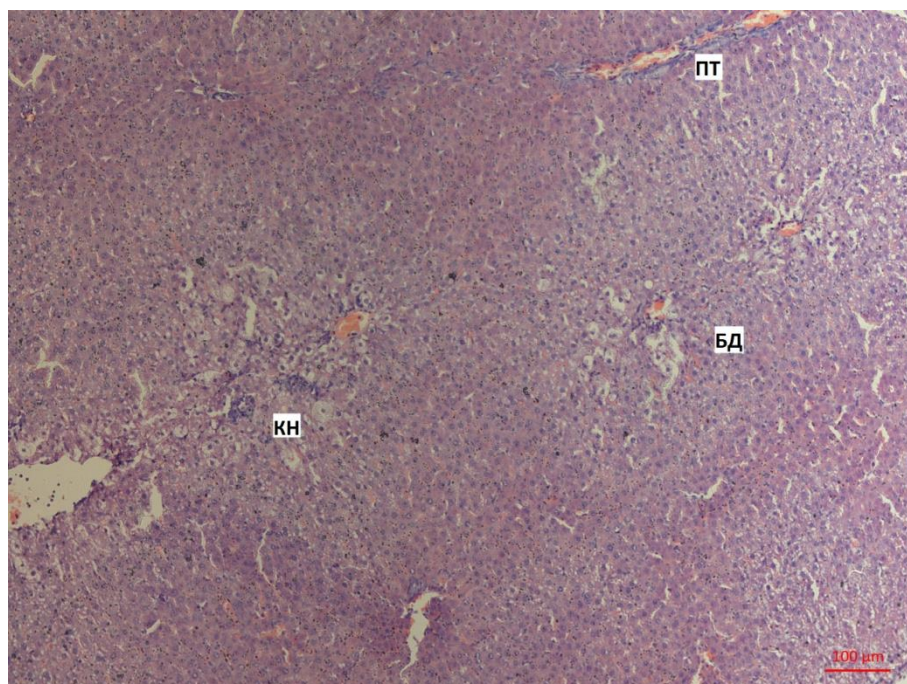


Рис. 2. Паренхима печени крыс через 24 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Мексидолом. БД – баллонная дегенерация, ПТ – портальный тракт, КН – колликвационный некроз. Окраска гематоксилин-эозином. Увел.Х100

Через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции ОМУ радиальность расположения трабекул гепатоцитов была сохранена у части крыс, у других наблюдалось нарушение радиальной структуры. У большинства крыс данной группы встречалась баллонная дистрофия печеночных клеток, в центральных венах и портальных трактах обнаруживался застой крови (рис. 3). Области некроза встречались редко. Гепатоциты перипортальной и интермедиарной зоны, а также портальные тракты не имели значительных изменений.

Проведенные морфологические исследования через 24 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратами Гептор, Мексидол и ОМУ показали, что структура печени у большинства крыс не имела выраженных изменений, однако встречалась баллонная дистрофия печеночных клеток, в сосудах обнаруживался застой крови. То есть все три изученных препарата оказали определенный гепатотропный эффект, но коррекция препаратом Мексидол и ОМУ оказалась менее эффективной на этом сроке, по сравнению с препаратом Гептор.

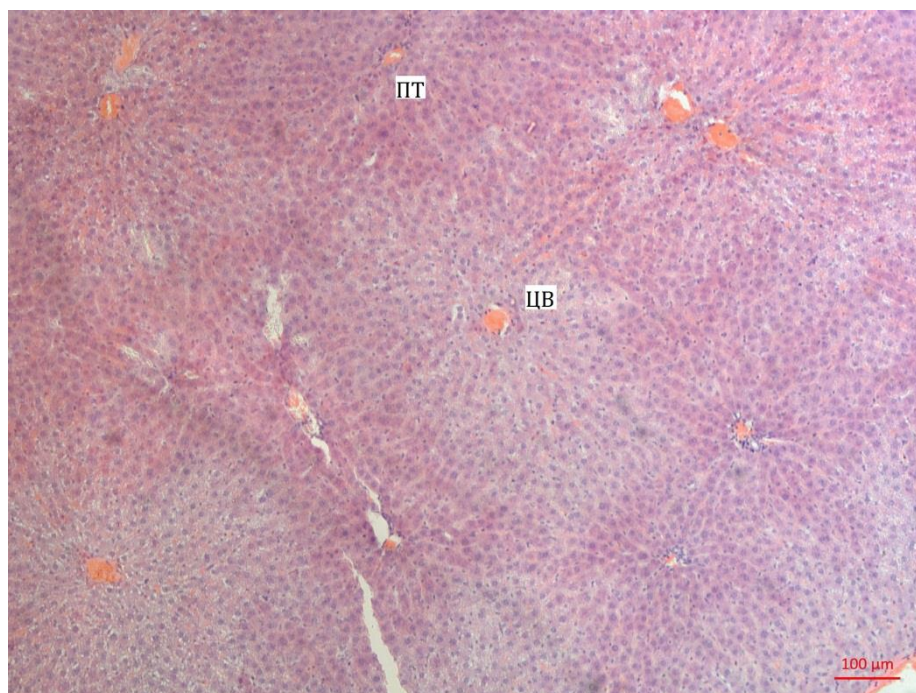


Рис. 3. Паренхима печени крыс через 24 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией ОМУ. ЦВ – центральная вена, ПТ – портальный тракт.

Окраска гематоксилин-эозин Увел.Х100

В печени крыс через 72 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Гептор балочно-радиальное строение прослеживалось только в зоне ацинуса, также обнаруживались центрлобулярные некрозы (рис. 4), которые иногда представлялись в виде мостовидных центрo-центральных очагов. Центральная и портальная вена были кровенаполнены с умеренной инфильтрацией.

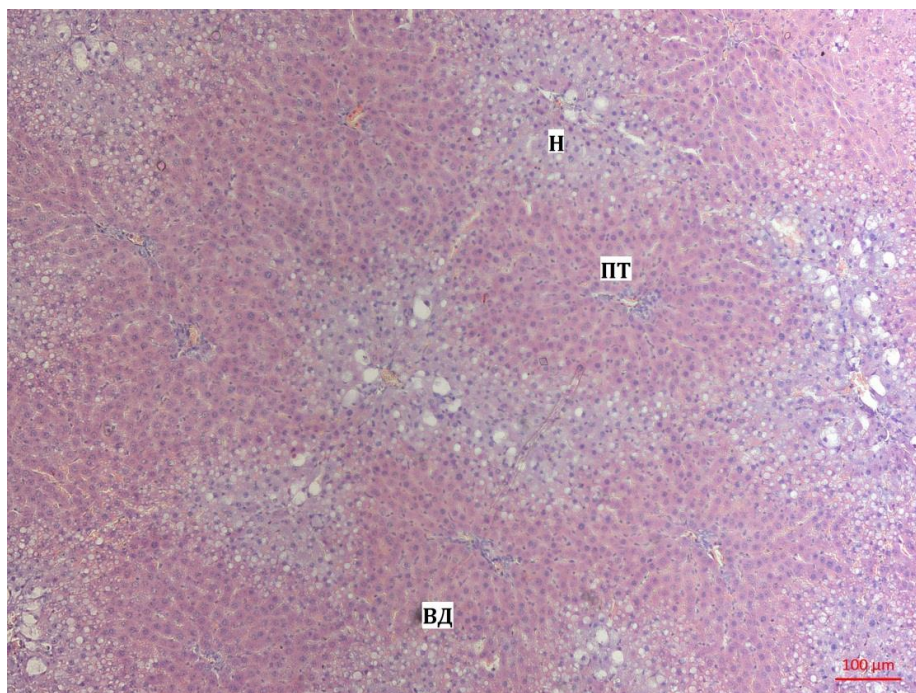


Рис. 4. Паренхима печени крыс через 72 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Гептором. Н – зоны некроза, ВД – вакуольная дистрофия, ПТ – портальный тракт.

Окраска гематоксилин-эозином. Увел.Х100

Через 72 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратом Мексидол в печени крыс балочно-радиальное строение прослеживалось только в центре ацинуса. У большинства крыс обнаруживался центролобулярный некроз гепатоцитов. Центральные и портальные вены были полнокровны. На месте погибших гепатоцитов обнаруживались участки клеточной инфильтрации (рис. 5).

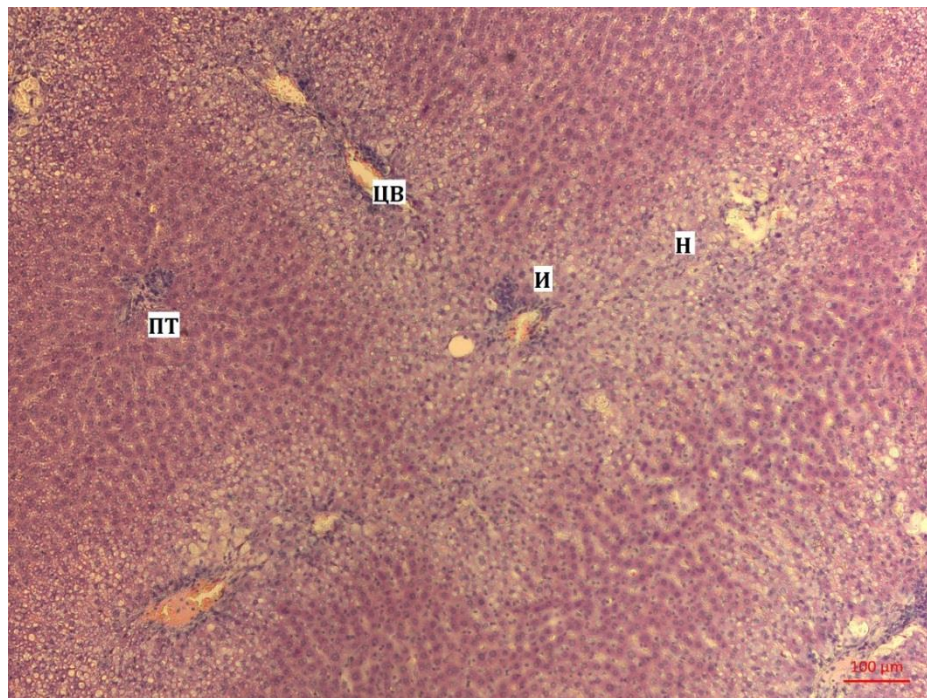


Рис. 5. Паренхима печени крыс через 72 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией Мексидолом. Н – зоны некроза, И – участок с клеточным инфильтратом, ЦВ – центральная вена, ПТ – портальный тракт.

Окраска гематоксилин-эозин Увел.Х100

После введения ТХМ и последующей коррекции ОМУ через 72 часа в печени крыс радиальное строение балок гепатоцитов было сохранено в 1 зоне ацинуса, далее она нарушалась и обнаруживалась вакуольная дистрофия гепатоцитов. В паренхиме печени выявлялись центролобулярные некрозы, кровеносные сосуды были кровенаполнены (рис. 6).

Структура печени крыс через 72 часа после введения ТХМ и последующей коррекции препаратами Гептор, Мексидол и ОМУ претерпела значительные изменения, но менее значительные, чем в группе положительного контроля. Во всех трех группах обнаруживался центролобулярный некроз гепатоцитов, в центральных и портальных венах наблюдался застой крови. Гепатотропный эффект изученных препаратов через 72 часа после воздействия ТХМ можно считать сопоставимым.

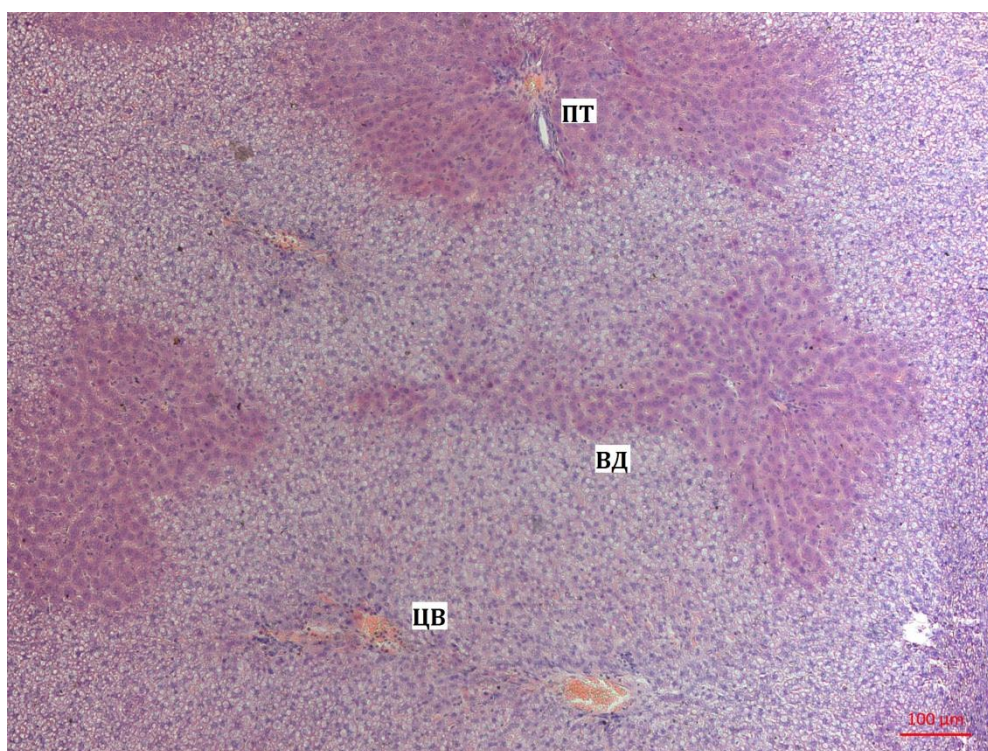


Рис. 6. Паренхима печени крыс через 72 часа после воздействия ТХМ с последующей коррекцией ОМУ. ВД – вакуолярная дистрофия, ПТ – портальный тракт, ЦВ – центральная вена. Окраска гематоксилин-эозин Увел.Х100

Заключение

По биохимическим показателям через 24 часа после воздействия ТХМ более эффективным оказался ОМУ. По данным морфологических исследований на этом сроке лучше себя проявил препарат Гептор. Следует отметить, что после 4-кратного лечебного введения ОМУ статистически достоверно улучшились биохимические показатели, характеризующие различные метаболические процессы в печени, что свидетельствует о гепатозащитном его действии на ранних сроках после введения ТХМ. По выраженности гепатопротекторное действие ОМУ сопоставимо с лекарственными препаратами Гептор (адеметионин) и Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Результаты как биохимических, так и морфологических исследований через 72 часа после воздействия ТХМ показали, что гепатотропный эффект всех изученных препаратов можно считать сопоставимым.

Список литературы:

1. А.О. Буеверов Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2002; 4: 21-25.
2. Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов, К.М. Дюмаев и др. Актуальные направления применения мексидола. Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: в кн.: Сборник трудов национальной научно-практической конференции. Смоленск, 2001: 191-192.

3. А.Б. Бакиров, В.А. Мышкин, Э.Ф. Репина. Патогенез и экспериментальная коррекция окислительных и деструктивных проявлений окислительного стресса. Уфа: «ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». 2015.
4. В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров, Э.Ф. Репина, Д.О. Каримов. Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами. Уфа: Принт-2, 2016.
5. Lee I. C. et al. The involvement of Nrf2 in the protective effects of diallyl disulfide on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage and inflammatory response in rats //Food and Chemical Toxicology. 2014; Т. 63: 174-185.
6. И.В. Шилова, Е.А. Краснов, Н.И. Сулов. Гепатозащитные свойства фракций экстракта лабазника вязолистного при экспериментальном токсическом гепатите. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; Т. 146(47): 54-57.
7. С. Ю. Большухин и др. Влияние тетрахлорметана на состояние процессов липопероксидации крови и печени крыс. Биорадикалы и антиоксиданты. 2014; Т. 1 №. 1.
8. Смольякова В. И. и др. Гепатопротекторные эффекты тиофана при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011; Т. 74(8): 37-40.
9. Ратькин А. В. и др. Гепатопротекторы препятствуют токсическому действию циклофосфана на печень крыс при CCl₄-гепатите. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; Т. 68(2): 47-50.
10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(25): 8082.
11. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. Liver International. 2011; 31(10): 1432-1448.
12. Karaa A, Thompson KJ, McKillop IH, Clemens MG, Schrum LW. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cellactivation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. Shock. 2008; 30(2):197-205.
13. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). Уфа: Мир печати, 2012.
14. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспектива. Уфа: Полиграфдизайн; 2014.
15. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl₄ - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. Mol Biol. 2016;50(2):246-51.
16. Gong Z, Yan S, Zhang P, Huang Y, Wang L. Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. Hepatol Int. 2008;2(3):346-52.
18. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 03: 88-98.
19. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р. Гепатопротекция с применением оксиметилурацила: Информационно-методическое письмо. Уфа; 2013.

19. Бежин А.И., Перьков А.А. Антиоксидантная терапия при коррекции ишемического поражения печени (экспериментальное исследование). В кн.: Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 1:8-18.
20. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О. и др. Сравнительная гепатопротекторная эффективность оксиметилурацила и бемитила при токсическом поражении печени. Медицина труда и экология человека. 2019; №1:78-81.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.

References:

1. A.O. Bueverov Oxidative stress and its role in liver damage. Gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2002; 4: 21-25.
2. T.A. Voronina, L. D. Smirnov, K.M. Dyumayev et al. Relevant trends of Mexidol application. Free radicals, antioxidants and human diseases: in the book: Proceedings of the national scientific and practical conference. Smolensk, 2001: 191-192.
3. A.B. Bakirov, V.A. Myshkin, E.F. Repina. Pathogenesis and experimental correction of oxidative and destructive manifestations of oxidative stress Ufa: " Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology". 2015.
4. V.A. Myshkin, A.B. Bakirov, E.F. Repina, D.O. Karimov. Experimental pharmacological correction of toxic liver damage by antioxidants. Ufa: Print-2, 2016.
5. Leel. C. et al. The involvement of Nrf2 in the protective effects of diallyldisulfide on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage and inflammatory response in rats //Food and Chemical Toxicology.2014; V. 63: 174-185.
6. I.V. Shilova, E.A. Krasnov, N.I. Suslov. Hepatoprotective properties of fractions of meadowsweet extract in experimental toxic hepatitis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2008; V. 146 (47): 54-57.
7. S. Yu. Bolshukhin et al. Effect of carbon tetrachloride on the state of lipid peroxidation processes in the blood and liver of rats. Bioradicals and antioxidants. 2014; T. 1 no. 1.
8. Smolyakova VI et al. Hepatoprotective effects of thiophane in experimental liver damage with carbon tetrachloride // Experimental and Clinical Pharmacology. 2011; T. 74 (8): 37-40.
9. Ratkin A.V. et al. Hepatoprotectors prevent the toxic effect of cyclophosphamide on the liver of rats with CCl4-hepatitis. Experimental Clinical Pharmacology. 2005; T. 68 (2): 47-50.
10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(25): 8082.
11. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. Liver International. 2011; 31(10): 1432-1448.
12. Karaa A, Thompson KJ, McKillop IH, Clemens MG, Schrum LW. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. Shock. 2008; 30(2):197-205.
13. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Correction of lipid peroxidation under damaging effects (hypatotropic poisons, hypoxia, stress) Ufa: Mir printa, 2012.
14. Myshkin V.A., Enikeev D.A. Overcoming hepatotoxicity with antioxidants: reality and perspective. Ufa: Polygraphdesign; 2014.

15. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosyl methionine against CCl₄ - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol Biol.* 2016;50(2):246-51.
16. Gong Z, Yan S, Zhang P, Huang Y, Wang L. Effects of S-adenosyl methionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats. *HepatoInt.* 2008;2(3):346-52.
17. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.A., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives in models of liver toxicity: a review. *Scientific Review. Medical sciences.* 2016; 03: 88-98.
18. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Gimadieva A.R. Hepatoprotection with Oxymethyluracil: Informational and Methodological Letter. Ufa; 2013.
19. Bezhin A.I., Perkov A.A. Antioxidant therapy in the correction of ischemic liver damage (experimental study). In the book: Kursk scientific-practical bulletin "Man and his health". 2010; 1: 8-18.
20. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., et al. Comparative hepatoprotective efficacy of oxymethyluracil and bemitil in toxic liver damage. *Occupational health and human ecology.* 2019; № 1: 78-81.
21. V.S. Kamyshnikov. Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. М.: Medpress-info; 2009.

Поступила/Received: 30.06.2020

Принята в печать/Accepted: 11.08.2020