

Орлов Ю.В., Гайдук С.В., Кузьмич В.Г.

Экспериментальное исследование эффективности адеметионина и инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при лечении дихлорэтан-индуцированного токсического гепатита

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В настоящее время при поиске лекарственных средств для лечения токсического поражения печени значительное внимание уделяется препаратам глутатиона и его метаболитическим предшественникам. В литературе имеются отдельные сообщения о гепатопротекторном и антифибротическом эффектах дисульфида глутатиона при вирусных поражениях печени, что даёт основание для их дополнительного изучения при воздействии гепатотропных веществ.

Материал и методы. Выполнение сравнительной оценки гепатопротекторного эффекта инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и адеметионина на модели дихлорэтан-индуцированного токсического гепатита у крыс проводилось с формированием следующих экспериментальных групп животных: без лечения; с введением физиологического раствора; с введением инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия; с введением адеметионина, а также группы интактных животных. Исследуемые лекарственные препараты вводились внутривенно в течение 10 сут. В ходе исследования определялись биохимические показатели цитолитического и холестатического синдромов поражения печени, проводилась оценка активности её детоксикационной системы и пластической функции.

Результаты. В группах, не получавших лечение, но получавших физиологический раствор летальность экспериментальных животных к 20-м суткам наблюдения составляла 40%, в группе с лечением адеметионином – 10%. В группе с лечением инозина глицил-цистеинил-глутаматом динатрия гибели животных не отмечалось. Применение инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия приводило к более значимому снижению показателей цитолитического и холестатического синдромов, а также нормализации функциональной активности печени (восстановлению содержания глутатиона и в ткани печени) и её пластической функции (восстановление уровня общего белка сыворотки крови и содержание гликогена в паренхиме печени) в большей степени, чем при применении адеметионина.

Ограничение исследования. Экспериментальное исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах массой тела 180–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария в одной клетке не более 6 особей, распределенных на группы методом рандомизации с исключением из исследования ослабленных и больных животных.

Заключение. В исследовании проведено экспериментальное обоснование дальнейшего изучения гепатопротекторного эффекта инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при токсическом поражении печени.

Ключевые слова: токсические поражения печени; токсический гепатит; дихлорэтан; инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия; адеметионин; глутатион

Соблюдение этических стандартов. Настоящее экспериментальное исследование одобрено решением этического комитета (выписка из протокола № 247 от 22.11.2022 г.) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Обращение с животными было организовано в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014).

Для цитирования: Орлов Ю.В., Гайдук С.В., Кузьмич В.Г. Экспериментальное исследование эффективности адеметионина и инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при лечении дихлорэтан-индуцированного токсического гепатита. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(3): 163-168. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-3-163-168>

Для корреспонденции: Орлов Юрий Викторович, преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: orlov21021975@mail.ru

Участие авторов: Орлов Ю.В. – дизайн исследования, постановка эксперимента, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Гайдук С.В., Кузьмич В.Г. – концепция исследования, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 10 мая 2023 / Принята в печать: 26 мая 2023 / Опубликовано: 30 июня 2023

Orlov Yu.V., Gaiduk S.V., Kuzmich V.G.

Experimental study of the effectiveness of ademethionine and inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium in the treatment of dichloroethane-induced toxic hepatitis

Military medical academy of S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. Currently, in the search for drugs for the toxic liver damage treatment, considerable attention is paid to glutathione preparations and its metabolic precursors. There are separate reports in the literature on the hepatoprotective and antifibrotic effects of glutathione disulfide in viral liver lesions, which gives grounds for their additional study when exposed to hepatotropic substances.

Material and methods. Performing a comparative assessment of the hepatoprotective effect of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium and ademethionine on the model of dichloroethane-induced toxic hepatitis in rats was carried out with the formation of the following experimental groups of animals: no treatment; with the introduction of physiological saline; with the introduction of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium; with the introduction of ademethionine, as well as a group of intact animals. The study drugs were administered intraperitoneally for 10 days. In the course of the study, biochemical indicators of cytolytic and cholestatic syndromes of liver damage were determined, the activity of its detoxification system and plastic function were assessed.

Results. In groups that did not receive treatment, but received physiological saline, the lethality of experimental animals by the 20th day of observation was 40%, in the group treated with ademethionine – 10%. In the group treated with inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium, no death of animals was observed. The use of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium led to a more significant decrease in the indicators of cytolytic and cholestatic syndromes, as well as normalization of the functional activity of the liver (restoration of the content of glutathione in the liver tissue) and its plastic function (restoration of the level of total blood serum protein and glycogen content in the liver parenchyma) to a greater extent than with ademethionine.

Limitation. The experimental study was carried out on outbred male rats weighing 180–220 g, kept under standard vivarium conditions in one cage, no more than 6 individuals, divided into groups by randomization with the exclusion of weakened and sick animals from the study.

Conclusion. The study provided an experimental justification for further study of the hepatoprotective effect of inosine glycylcysteinylglutamate disodium in toxic liver damage.

Keywords: toxic liver damage; toxic hepatitis; dichloroethane; inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium; ademethionine; glutathione

Compliance with ethical standards. This experimental study was approved by the decision of the ethical committee (extract from protocol No. 247 dated November 22, 2022) of the Military medical academy of S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation. Animal handling was organized in accordance with the rules of good laboratory practice (GOST 33044–2014).

For citation: Orlov Yu.V., Gaiduk S.V., Kuzmich V.G. Experimental study of the effectiveness of ademethionine and inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium in the treatment of dichloroethane-induced toxic hepatitis. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(3): 163-168. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-3-163-168> (In Russian)

For correspondence: *Yuri V. Orlov*, Lecturer at the Department of Military Field Therapy, Military medical academy of S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg, Russia. E-mail: orlov21021975@mail.ru

Information about authors:

Orlov Yu.V., <https://orcid.org/0009-0007-2267-2050>
Kuzmich V.G., <https://orcid.org/0000-0001-7754-3634>

Gayduk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-1524-9493>

Author contribution: *Orlov Yu.V.* – design of the study, setting up the experiment, collecting and processing the material, statistical analysis, writing the text; *Gaiduk S.V., Kuzmich V.G.* – concept, editing. *All co-authors* – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Received: May 10, 2023 / Accepted: May 26, 2023 / Published: June 30, 2023

Введение

Для моделирования токсического поражения печени у лабораторных животных в литературе описаны модели с использованием четыреххлористого углерода, нитрозодиметиламина, парацетамола, дихлорэтана (ДХЭ) [1]. Нами выбрана модель токсического поражения печени ДХЭ, ввиду его широкого применения в промышленности и быту [2, 3]. При биотрансформации ДХЭ в клетках печени образуются более токсичные соединения, такие как хлорэтанол, хлорацетальдегид и монохлоруксусная кислота, которые вызывают повреждение мембран, нарушение внутриклеточного обмена, цитоллиз клеток, поражение ретикулоэндотелиальной системы, в том числе и популяции клеток паренхимы печени, где осуществляется основной этап метаболизма ДХЭ, с чем связана его высокая гепатотоксичность [4]. Характерным для ДХЭ является прямое ингибирующее влияние на мультиферментную систему цитохрома P₄₅₀-зависимых монооксигеназ, основная функция которой заключается в превращении гидрофобных липофильных молекул в их полярные водорастворимые аналоги при участии ферментов II фазы биотрансформации: глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, сульфотрансферазы, глюкуронилтрансферазы, глутатионредуктазы [5].

Разработке способов терапии токсических поражений печени посвящено множество экспериментальных и клинических исследований [2, 3]. В настоящее время значительное внимание уделяется препаратам глутатиона и его метаболитическим предшественникам. К лекарственным средствам данной группы, зарегистрированным в России относят: глутамил-цистеинил-глицин динатрия, инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия (ИГ), адemetионин (sAMe), комплексный препарат (*инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота*), ацетилцистеин и др.

Работы, посвящённые оценке гепатопротекторных эффектов sAMe, показывают, что он участвует в таких важных биохимических реакциях в клетках печени, как трансметилование, транссульфурирование и аминопропилирование. Последняя имеет прямое отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов). В реакциях транссульфирования sAMe выступает в качестве предшественника глутатиона, цистеина и таурина [6].

С 1990-х гг. проводится изучение гепатотропных эффектов ИГ. В ряде работ показаны его гепатопротективный, противовирусный и иммуномодулирующий эффекты [7–10]. По данным литературы, ИГ имеет высокую биодоступность (захватывается гепатоцитами, где восстанавливается до глутатиона), уменьшает выраженность реакций перекисного окисления липидов и нормализует баланс восстановленной и окисленной форм глутатиона, нарушение которого приводит к энергетическому дефициту и апоптозу гепатоцитов [11, 12], усиливает эндоцитоз, экзоцитоз, активирует ферменты II фазы биотрансформации и, таким образом, восстанавливает детоксикационный потенциал клеток печени. Инозин, входящий в состав препарата ИГ, участвует в восстановлении процессов тканевого дыхания и энергообеспечения гепатоцитов [9].

Проведённый анализ литературных данных позволил сформулировать научную задачу и определить цель настоящего исследования.

Цель исследования – в эксперименте оценить эффективность применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и адemetионина в качестве средств патогенетической терапии дихлорэтан-индуцированного гепатита.

Материал и методы

Настоящее экспериментальное исследование одобрено решением этического комитета (выписка из протокола №247 от 22.11.2022 г.) и выполнено на базе кафедры военной токсикологии

Таблица 1 / Table 1

Результаты биохимических исследований в группах экспериментальных животных, Me [Qн; Qв]
Results of biochemistry studies in groups of experimental animals, Me [Qн; Qв]

Показатель	Группа животных					
	Интактные n = 12	ДХЭ		ДХЭ + ФР n = 11	ДХЭ + ИГ n = 15	ДХЭ + sАМе n = 14
		10-е сутки n = 8	20-е сутки n = 10			
Общий белок, г/л	76 [71; 81]	46,03 [44; 49]*	45,02 [43; 48]*	44,9 [42,8; 47,1]*	69 [63; 75]	52 [48; 56]**
Гликоген, печень мг/г ткани	2,60 [2,50; 2,70]	0,84 [0,75; 0,93]*	0,85 [0,76; 0,94]**	0,85 [0,76; 0,93]**	2,20 [2,05; 2,35]*	1,10 [0,95; 1,25]**
АЛТ, Ед/л	19,2 [18,6; 19,8]	91,4 [79,0; 104,1]*	93,6 [81,0; 106,2]*	87,0 [81,6; 92,4]*	20,4 [18,0; 22,8]	39,0 [33,6; 44,4]**
АСТ, Ед/л	33,6 [33,0; 34,2]	62,6 [56,6; 68,7]*	64,8 [58,8; 70,8]*	63,6 [59,4; 67,8]*	37,2 [33,6; 40,8]	45,6 [41,4; 49,8]*
ЩФ, Ед/л	47,4 [40,8; 51,0]	125,3 [110,7; 139,6]*	127,2 [112,8; 141,6]*	130,2 [122,4; 138,0]*	44,4 [39,6; 52,8]	58,2 [51,6; 66,0]*
ЛДГ, Ед/л	351,6 [325,8; 376,2]	754,2 [668,0; 844,2]*	758,4 [672,0; 846,6]*	750,0 [714,0; 816,0]*	392,4 [336,6; 418,2]	511,0 [478,2; 545,4]**
Тимоловая проба, ед	1,92 [1,88; 1,96]	6,12 [5,82; 6,70]*	6,38 [5,98; 6,86]*	3,59 [3,4; 3,78]*	1,85 [1,63; 2,06]	3,59 [3,3; 3,78]*
Церулоплазмин, мг/л	450 [430; 470]	828 [768; 888]*	840 [780; 900]*	830 [772; 888]*	480 [420; 540]	640 [570; 730]**
Билирубин общий, мкмоль/л	2,81 [2,59; 3,01]	7,02 [6,61; 7,43]*	7,62 [7,21; 8,03]*	7,41 [7,09; 7,73]*	3,32 [3,03; 3,64]	4,71 [4,49; 4,93]**

Примечание. Различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению: * – с группой «Интактные»; # – с группой «ДХЭ + ИГ».

и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург). Работа выполнена в параллельных группах экспериментальных животных и носила сравнительный характер. Обращение с животными было организовано в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [13].

На беспородных белых крысах-самцах массой тела 180–200 г применена модель ДХЭ-индуцированного гепатита тяжёлой степени. ДХЭ вводили внутривенно через металлический атравматический зонд в суточной дозе 500 мг/кг массы тела на протяжении 4 сут в смеси с оливковым маслом (1:1) [1]. На 10-е сутки 8 животных были выведены из эксперимента (группа «ДХЭ, 10-е сутки») для проведения морфологического и биохимического исследований. У данных животных при гистологическом исследовании микропрепаратов в ткани печени отмечены изменения, соответствующие морфологической картине токсического гепатита. Оценивали выраженность показателей цитолитического и холестатического синдромов: активность лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ), трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание в сыворотке общего билирубина, общего белка и церулоплазмينا, а также гликогена в ткани печени. Для биохимического анализа использовали стандартные наборы реактивов, уровень гликогена определяли по методике Данченко Е.О. [14], содержания восстановленного глутатиона определяли иодометрически с использованием 5,5 дитио-бис(-2-нитробензойной) кислоты по методике G.L. Ellman (1959) [15].

Оставшиеся животные с ДХЭ-индуцированным гепатитом были разделены на 4 группы, каждая по 15 крыс. В 3 группах животным на протяжении 10 дней внутрибрюшинно вводили 1 раз в сутки: ИГ в дозе 30 мг/кг (группа «ДХЭ+ИГ»), sАМе в дозе 70 мг/кг (группа «ДХЭ+sАМе»), физиологический раствор (ФР) в дозе 10 мл/кг (группа «ДХЭ+ФР»). Для сравнения и контроля использовали группы животных с ДХЭ-гепатитом без лечения (группа «ДХЭ, 20-е сутки») и группу интактных животных (группа «Интактные»). Статистическую обработку данных экспериментальных исследований проводили при

Таблица 2 / Table 2

Состояние системы детоксикации печени в группах экспериментальных животных, Me [Qн;Qв]
The state of the liver detoxification system in groups of experimental animal, Me [Qн; Qв]

Показатель	Группа животных					
	Интактные n = 12	ДХЭ		ДХЭ + ФР n = 11	ДХЭ + ИГ n = 15	ДХЭ + sAMe n = 14
		10-е сутки n = 8	20-е сутки n = 10			
Восстановленный глутатион, печень, мкмоль/г ткани	15,6 [14,9; 16,3] ^Λ	7,78 [6,78; 8,78] ^{*#}	7,8 [6,8; 8,8] ^{*#}	7,9 [7,0; 8,8] ^{*#}	17,5 [16,9; 18,7] ^{*Λ}	12,0 [10,9;13,1] ^{*Λ#}

Примечание. Различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению: * – с группой «Интактные»; ^Λ – с группой «ДХЭ»; # – с группой «ДХЭ + ИГ».

помощи программ Microsoft office Excel 2019 и StatSoft Statistica 10.0.1011. Сравнение средних значений в группах выполняли по *U*-критерию Манна–Уитни.

Результаты

В ходе исследования проводили оценку летальности экспериментальных животных. На 10-е сутки от момента индукции токсического гепатита (точка начала лечения) гибели животных не выявлено. В дальнейшем, к 20-м суткам эксперимента, в группах «ДХЭ, 20-е сутки» и «ДХЭ+ФР» погибло 40% животных. В группе «ДХЭ+sAMe» на 20-е сутки погибло 10% животных, в то время как в группе «ДХЭ+ИГ» гибели животных не отмечалось.

Индукция ДХЭ-гепатита характеризовалась развитием на 10-е сутки цитолитического, холестатического синдромов, нарушением пластической и детоксицирующей функций печени. Биохимическими маркерами вышеописанных нарушений явилось: повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, содержания общего билирубина и церулоплазмينا в сыворотке крови, снижение содержания в сыворотке крови общего белка и гликогена в ткани печени. Результаты оценки данных изменений в динамике по состоянию на 20-е сутки в группах экспериментальных животных представлены в табл. 1.

Применение препарата ИГ приводило к более значимому снижению биохимических показателей, чем при применении препарата sAMe: АЛТ в 1,3 раза, АСТ в 1,4, ЩФ в 1,7, ЛДГ в 1,5, тимоловой пробы в 1,5, церулоплазмينا в 1,8, общего билирубина в 1,5; к восстановлению уровня общего белка в 1,3 и гликогена ткани печени в 2 раза большему у животных группы «ДХЭ+ИГ», чем в группе «ДХЭ+sAMe». Лечебное применение препарата ИГ в течение 10 сут сопровождалось практически полной нормализацией данных показате-

телей. В группах «ДХЭ, 20-е сутки» и «ДХЭ+ФР» не отмечалось значимого снижения показателей цитолитического, холестатического синдромов и восстановления пластической функции печени по сравнению с группой «ДХЭ, 10-е сутки».

При развитии ДХЭ-индуцированного гепатита на 10-е сутки снижалась функциональная активность системы детоксикации печени в виде уменьшения содержания в гепатоцитах восстановленного глутатиона на 50%. Динамика системы детоксикации печени в группах экспериментальных животных на 20-е сутки эксперимента представлены в табл. 2.

При применении ИГ к 20-м суткам наблюдали нормализацию функциональной активности печени, о чем свидетельствует восстановление содержания в её ткани глутатиона на 55% (105% от исходного уровня) в группе «ДХЭ+ИГ», что было в 1,6 раза больше, чем в группе «ДХЭ+sAMe» (восстановление на 35%).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о достаточной информативности модели ДХЭ-индуцированного гепатита для оценки гепатопротекторных эффектов изучаемых препаратов (доказана достоверность различий в группах по выживаемости, динамике маркеров токсического поражения печени).

Уменьшение выраженности цитолитического и холестатического синдромов свидетельствует о наличии гепатопротекторного эффекта в группах опытных животных с терапией ИГ и sAMe. Выявлено, что восстановление и поддержание детоксицирующей и пластической функции печени (глутатион, общий белок, гликоген) было более выражено в группе животных с введением ИГ, в состав которого входит окисленный глутатион, а для перехода его в восстановленный глутатион, требуется всего

одна реакция восстановления, катализируемая глутатион-редуктазой, что и определяет скорость развития защитного действия данного препарата.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о положительном эффекте терапии ИГ и sAMe на функциональное состояние пе-

чени у лабораторных животных при ДХЭ-индуцированном гепатите, а применение ИГ в дозе 30 мг/кг в сут не уступает по выраженности гепатопротекторного эффекта введению sAMe в дозе 70 мг/кг в сут. Наиболее вероятно, что совокупность описанных механизмов действия ИГ способствовала более высоким показателям гепатопротекторной активности, по сравнению с sAMe в данной экспериментальной модели токсического поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 11, 12 см. в References)

1. Мышкин В.А., Савлуков А.И., Ибатуллина Р.Б., Фасхутдинов Ш.Ф. *Токсическая гепатопатия (экспериментальная разработка моделей и методов коррекции)*. Уфа: 2004.
2. Каштанова И.С., Лось Д.П., Федотова И.Н. Острое отравление дихлорэтаном (клинические наблюдения). *Трудный пациент*. 2014; 12(6): 48–52.
3. Пашко А.Ю., Бартош А.Н., Бушма М.И. Структурно-метаболические и функциональные нарушения в печени крыс с тетрахлорметановым гепатозогапатитом и их коррекция "тауцин". *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015; 14(1): 27–32.
4. Ненасшева А.А. Ядовитые технические жидкости: современные аспекты токсикологии основных представителей. *Современные наукоёмкие технологии*. 2009; 11: 150–2.
5. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2016; 3: 88–98.
6. Птицина С.Н. Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал. *Фарматека*. 2010; 20: 26–34.
7. Орлов Ю.В., Бугаев П.А., Халимов Ю.Ш., Башарин В.А., Синячкин Д.А., Антушевич А.Е. Эффективность дисульфидов глутатиона в лечении токсических гепатитов и фиброзов печени. *Военно-медицинский журнал*. 2018; 339(11): 21–7.
8. *Моликсан. Справочник лекарств РЛС: инструкция, применение и описание препарата моликсан*. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23291.htm (дата обращения 29.01.2018)
9. Халютин Д.А., Ховпачев А.А., Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Степанов Я.А. Влияние препаратов пептидной природы на течение острых тяжёлых отравлений этанолом в эксперименте. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2020; 21: 757–67.
10. Антушевич А.Е., Гребенюк А.Н., Климов А.Г., Ярцева А.А., Антонов В.Г., Болахан А.В., Богданова Е.Г. Противолучевая активность препаратов, содержащих дисульфиды глутатиона. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019; 65(1): 127–30.
13. ГОСТ 33044–2014 Принципы лабораторной практики GLP. М.: Стандартиформ; 2015.
14. Данченко Е.О., Чиркин А.А. Новый методический подход к определению концентрации гликогена в тканях и некоторые комментарии по интерпретации результатов. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2010; 3: 25–8.
15. Хабриев Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ 2-е изд.* М.: Медицина; 2005.

REFERENCES

1. Myshkin V.A., Savlukov A.I., Ibatullina R.B., Faskhutdinov Sh.F. *Toxic hepatopathy (experimental development of models and methods of correction) [Toksicheskaya gepatopatiya (eksperimental' naya razrabotka modelej i metodov korrekcii)]*. Ufa: 2004. (in Russian)
2. Kashtanova I.S., Los' D.P., Fedotova I.N. Acute dichloroethane poisoning (clinical observations). *Tрудный пациент*. 2014; 12(6): 48–52. (in Russian)
3. Pashko A.Yu., Bartosh A.N., Bushma M.I. Structural, metabolic and functional disorders in the liver of rats with tetrachloromethane hepatozohepatitis and their correction "taucin". *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2015; 14(1): 27–32. (in Russian)
4. Nenasheva A.A. Toxic technical liquids: modern aspects of the toxicology of the main representatives. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2009; 11: 150–2. (in Russian)
5. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Gimadiev A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives on models of toxic liver damage: review. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*. 2016; 3: 88–98. (in Russian)
6. Pticina S.N. The unique role of ademetionine in cell metabolism and its pharmacological potential. *Farmateka*. 2010; 10: 26–34. (in Russian)
7. Orlov Yu.V., Bugaev P.A., Halimov YU.SH., Basharin V.A., Sinyachkin D.A., Antushevich A.E. The effectiveness of glutathione disulfides in the treatment of toxic hepatitis and liver fibrosis. *Voенно-медицинский журнал*. 2018; 339(11): 21–7. (in Russian)
8. *Molixsan. Handbook of RADAR medicines: instructions, application and description of the drug molixsan [Molixsan. Spravochnik lekarstv RLS: instrukciya, primenenie i opisaniye preparata molixsan]*. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23291.htm (accessed 29.01.2018). (in Russian)
9. Halyutin D.A., Hovpachev A.A., Antushevich A.E., Antonov V.G., Stepanov Ya.A. Vliyanie preparatov peptidnoj prirody na techenie ostrыh tyazhelyh otravlenij etanolom v eksperimente. *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij zhurnal*. 2020; 21: 757–67. (in Russian)
10. Antushevich A.E., Grebenyuk A.N., Klimov A.G., Yarceva A.A., Antonov V.G., Bolekhan A.V., Bogdanova E.G. Anti-radiation activity of drugs containing glutathione disulfides. *Vestnik Rossijskoj Voенno-медицинской akademii*. 2019; 1(65): 127–30. (in Russian)
11. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018; 27(3): 273–9. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.icz>
12. Sonika U., Jadaun S., Ranjan G. et al. Alcohol-related acute-on-chronic liver failure-Comparison of various prognostic scores in predicting outcome. *Indian J Gastroenterol*. 2018; 37(1): R.50–7. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0827-z>
13. ГОСТ 33044–2014 Principles of GLP laboratory practice [Principy laboratornoj praktiki GLP]. Moscow: Standartinform; 2015. (in Russian)
14. Danchenko E.O., Chirkin A.A. New methodological approaches to the determination of glycogen concentration in tissues and some comments on the interpretation of the results. *Sudebno-медицинская экспертиза*. 2010; 3: 25–8. (in Russian)
15. Habriev R.U. *Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances 2nd ed. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novыh farmakologicheskikh veshchestv 2-e izd.]*. Moscow: Medicina; 2005, 832.

ОБ АВТОРАХ:

Орлов Юрий Викторович (Orlov Yuriy Viktorovich) – преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: 21021975@mail.ru

Гайдук Сергей Валентинович (Gaiduk Sergey Valentinovich) – доктор мед. наук, доцент, временно исполняющий обязанности начальника кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: gaiduksergey@mail.ru

Кузьмич Владимир Геннадьевич (Kuzmich Vladimir Gennadievich) – кандидат мед. наук, доцент кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: q-zmich1978@mail.ru