

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОЛИКСАНА И ГЛУТОКСИМА НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

УДК 615.065, 615.272.6

<https://doi.org/10.7816/RCF17249-54>

© П.А. Бугаев, В.А. Башарин, А.Е. Антушевич

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Бугаев П.А., Башарин В.А., Антушевич А.Е. Сравнительная эффективность моликсана и глютоксима на модели токсического поражения печени противотуберкулезными препаратами. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 49–54. <https://doi.org/10.7816/RCF17249-54>

Поступила: 05.04.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята: 12.06.2019

В связи с высокой частотой развития поражений печени, обусловленных противотуберкулезными средствами, показана возможность использования для гепатопротекции соединений на основе окисленного глутатиона. Цель исследования заключалась в проведении сравнительной оценки гепатозащитных свойств моликсана и глютоксима при поражениях печени противотуберкулезными препаратами. Для достижения поставленной цели было необходимо выполнить следующие задачи: на модели токсического поражения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид), изучить эффективность глютоксима и моликсана по биохимическим и морфологическим показателям; на основании полученных данных определить наиболее эффективную схему их применения. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 90 белых беспородных крысах-самцах. Противотуберкулезные препараты (ПП) вводили животным ежедневно в течение 14 дней в следующих дозах: изониазид — 50 мг/кг внутривентриально, рифампицин — 250 мг/кг

и пиразинамид — 45 мг/кг внутривентриально. Глютоксим и моликсан вводили ежедневно в течение 14 дней в дозах: 20 и 40 мг/кг — глютоксим, 30 мг/кг — моликсан внутривентриально за 2 ч до введения ПП. Животные были разделены на пять групп по 18 особей в каждой: 1-я группа — интактные животные, 2-я — контрольная ПП, 3-я — ПП + глютоксим 20 мг/кг, 4-я — ПП + глютоксим 40 мг/кг, 5-я — ПП + моликсан 30 мг/кг. На 15-й день определяли биохимические показатели крови, проводили забор печени для морфогистологического исследования и определения уровня перекисного окисления липидов в ее гомогенатах по концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. **Результаты и выводы.** В результате экспериментального исследования установлено, что более выраженное гепатозащитное действие оказывал моликсан.

◆ **Ключевые слова:** противотуберкулезные препараты; изониазид; гепатотоксичность; гепатопротекторы; моликсан; глютоксим.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MOLIXAN AND GLUTOXIM IN THE MODEL OF TOXIC LIVER LESIONS WITH ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

© P.A. Bugaev, V.A. Basharin, A.E. Antushevich

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bugaev PA, Basharin VA, Antushevich AE. Comparative effectiveness of molixan and glutoxim in the model of toxic liver lesions with anti-tuberculosis drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):49-54. <https://doi.org/10.7816/RCF17249-54>

Received: 05.04.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 12.06.2019

Due to the high frequency of liver lesions caused by anti-tuberculosis drugs, the possibility of using compounds based on oxidized glutathione for hepatoprotection is shown. **Purposes and tasks.** The purpose of the study was to conduct a comparative assessment of the hepatoprotective properties of molixan and glutoxim in liver lesions with anti-tuberculosis drugs. To achieve this goal, it was necessary to perform the following tasks: on the model of toxic liver damage caused by anti-tuberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide) to study the effectiveness of glutoxim and molixan by biochemical and morphological parameters; on the basis of the data to determine the most effective scheme of applica-

tion. **Materials and methods:** the study was conducted on 90 white male not inbred rats. Antituberculosis drugs (AD) were administered to animals daily for 14 days in the following doses: isoniazid – 50 mg/kg intraperitoneal, rifampicin – 250 mg/kg and pyrazinamide – 45 mg/kg intragastrically. Glutoxim and molixan were administered daily for 14 days at doses: 20 and 40 mg/kg – glutoxim, 30 mg/kg – molixan, intraperitoneal for 2 hours before the introduction of anti-tuberculosis drugs. The animals were divided into 5 groups of 18 rats each. Group 1 – intact animals, 2 – control AD, 3 – AD + glutoxim 20 mg/kg, 4 – AD + glutoxim 40 mg/kg, 5 – AD + molixan 30 mg/kg. In the study on day 15, biochemical parameters of blood

were determined, the liver was taken for morphohistological study and the level of LPO in its homogenates was determined by the concentration of diene conjugates and malondialdehyde. **Results and conclusions.** As a result of the experimental study, it was noted that the more

pronounced hepatoprotective effect was exerted by molixan.

◆ **Keywords:** anti-tuberculosis drugs; isoniazid; hepatotoxicity; hepatoprotectors; molixan; glutoxim.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы применение изониазида в терапевтических дозах приводит к развитию у 20 % пациентов острого гепатоцеллюлярного некроза [8]. При этом клинические признаки гепатита отмечаются в 0,1 % случаев, повышение в крови активности трансаминаз наблюдается у 10–20 % пациентов [4]. Стоит отметить, что частота и тяжесть токсических поражений печени возрастает при комбинации изониазида с рифампицином вследствие индукции рифампицином цитохрома P450 [8]. По данным зарубежных клинических исследований, из 3900 больных туберкулезом пациентов, получавших в качестве лечения комбинацию изониазида с рифампицином, у 150 (3,8 %) развивались лекарственно индуцированные поражения печени [10]. В настоящее время отсутствуют точные данные по возникновению фатальных поражений печени. Однако американские специалисты приводят данные о 8 погибших из 174 человек с лекарственным гепатитом в клиническом исследовании US Public Health Service Surveillance Study, которое включало 13838 человек [8].

Таким образом, проблема токсических поражений печени при использовании противотуберкулезных средств является актуальной. Для профилактики токсических гепатопатий используют препараты, которые показали свою активность как в экспериментах, так и в клинических исследованиях. В настоящее время все больший интерес вызывают пептидные препараты на основе окисленного глутатиона, такие как моликсан и глютоксим, которые продемонстрировали свою эффективность при различных патологиях, в том числе при лечении хронических вирусных гепатитов В и С, острых крайне тяжелых отравлениях этанолом [1, 3, 9].

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель исследования заключалась в проведении сравнительной оценки гепатозащитных свойств моликсана и глютоксима при поражениях печени противотуберкулезными препаратами (ПП). Для достижения поставленной цели решали следующие задачи: на модели токсического поражения печени, вызванного ПП (изониазид, рифампицин, пипразинамид), изучить эффективность глютоксима и моликсана по биохимическим и морфологическим показателям; на основании полученных данных определить наиболее эффективную схему применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность препаратов моликсан и глютоксим изучали на модели поражения печени изониазидом в комбинации с рифампицином и пипразинамидом. Исследование проводили на 90 белых беспородных крысах-самцах из питомника РАН «Рапполово». Экспериментальных животных содержали в условиях вивария не более 6 особей в одной клетке. Содержание, питание и выведение из эксперимента соответствовали нормативным документам [6].

Противотуберкулезные препараты вводили животным ежедневно в течение 14 дней в следующих дозах: изониазид — 50 мг/кг внутривентриально, рифампицин — 250 мг/кг и пипразинамид — 45 мг/кг внутривентриально [2]. Глютоксим (20 и 40 мг/кг) и моликсан (30 мг/кг) вводили ежедневно в течение 14 дней внутривентриально за 2 ч до введения ПП. Животные были разделены на пять групп по 18 особей в каждой: 1-я группа — интактные животные, 2-я — контрольная ПП, 3-я — ПП + глютоксим 20 мг/кг, 4-я — ПП + глютоксим 40 мг/кг, 5-я — ПП + моликсан 30 мг/кг.

На 15-й день эксперимента у животных из хвостовой вены забирали кровь, после чего подвергали их эвтаназии, выполняли патологоанатомическое вскрытие и извлекали печень для определения печеночного коэффициента, проведения морфологических и биохимических (определение уровня перекисного окисления липидов — ПОЛ) исследований. Активность ПОЛ в гомогенатах печени оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Концентрацию ДК определяли по методике И.Д. Стальной [7]. Содержание МДА в печени крыс определяли по методу М. Uchiyama [11].

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли при помощи программ Excel for Windows, Statistica 10 с расчетом среднего значения и ошибки среднего. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При введении ПП в указанных дозах в течение 14 суток гибель животных не была зарегистрирована. У животных 2-й (контрольной) группы, получавших только ПП, отмечались выраженные гепатотоксические реакции, которые проявлялись в значимом повышении относительной массы печени (печеночного коэффициента) до $3,75 \pm 0,07$ % по сравнению

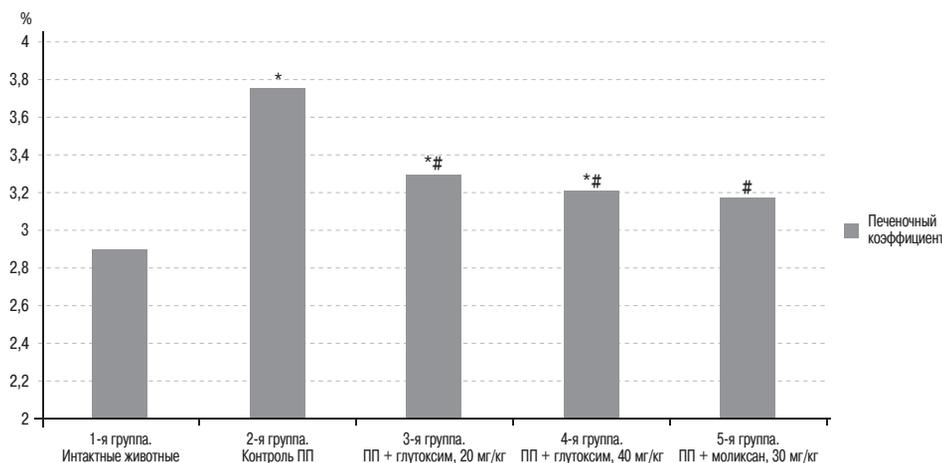


Рис. 1. Относительная масса печени (печеночный коэффициент) на 15-й день эксперимента у крыс, получавших комплекс противотуберкулезных препаратов (ПП), с лечением и без лечения, %, $M \pm m_x$. * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактной группой; # в сравнении с контрольной группой (t -критерий Стьюдента); $n = 18$ в каждой группе

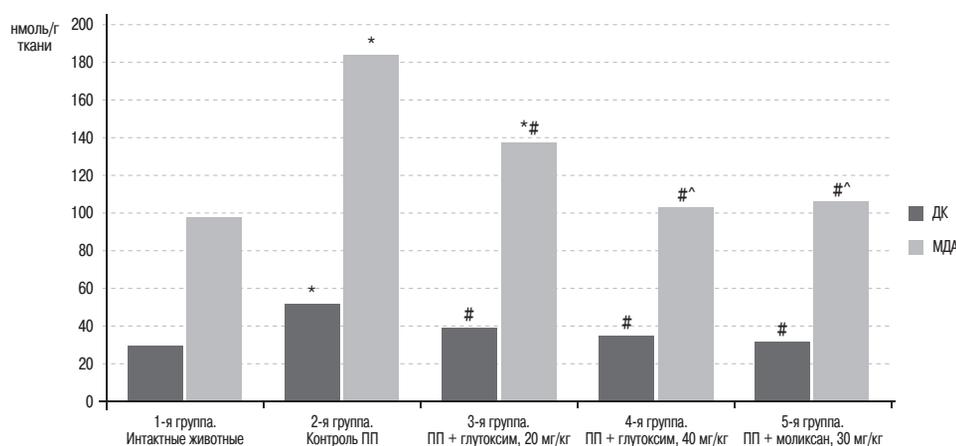


Рис. 2. Влияние глутоксима и моликсана на содержание диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах печени крыс, получавших комплекс противотуберкулезных препаратов, 15-й день эксперимента, $M \pm m_x$. * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактной группой; # в сравнении с контрольной группой; #^ в сравнении с 3-й группой (t -критерий Стьюдента); $n = 18$ в каждой группе

■ Таблица 1. Влияние глутоксима и моликсана на биохимические показатели крови крыс, получавших комплекс противотуберкулезных препаратов, 15-й день эксперимента, $M \pm m_x$

Показатель	Группа				
	1-я, интактные животные	2-я, контроль ПП	3-я, ПП + глутоксим 20 мг/кг	4-я, ПП + глутоксим 40 мг/кг	5-я, ПП + моликсан 30 мг/кг
АЛТ, ЕД/л	62,10 ± 10,36	40,63 ± 4,96	47,42 ± 2,08	37,40 ± 1,84	36,22 ± 2,03
АСТ, ЕД/л	226,60 ± 25,73	165,87 ± 7,54	190,80 ± 16,17	142,48 ± 9,81 *	141,88 ± 9,31
Общий белок, г/л	63,65 ± 2,82	57,58 ± 1,60	63,63 ± 1,56	60,47 ± 2,09	60,10 ± 1,76
Общий билирубин, мкмоль/л	1,50 ± 0,33	12,52 ± 1,56 *	10,98 ± 0,56 *	7,25 ± 0,53 *#^	3,07 ± 0,60 #^x
ЛДГ, ЕД/л	442,3 ± 31,3	448,0 ± 41,0	486,8 ± 64,6	349,0 ± 44,3	349,7 ± 46,7
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	171,8 ± 29,6	122,7 ± 21,1	118,8 ± 25,8	114,8 ± 24,0	116,3 ± 25,2

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактной группой; # в сравнении с контрольной группой; ^ в сравнении с 3-й группой; x в сравнении с 4-й группой (t -критерий Стьюдента); $n = 18$ в каждой группе. ПП — противотуберкулезный препарат.

с $2,86 \pm 0,1$ % в интактной группе (рис. 1), значимом повышении (в 8,4 раза) концентрации общего билирубина в сыворотке крови в контрольной группе по сравнению с интактной (табл. 1). У животных контрольной группы наблюдалось повышение активности процессов перекисного окисления липидов в печени: содержание ДК и МДА в гомогенатах печени крыс контрольной группы значимо превышало аналогичные показатели интактной группы: ДК — в 1,77 раза, а МДА — в 1,89 раза (рис. 2).

В результате морфогистологического исследования печени у крыс контрольной группы были выявлены полиморфные патологические изменения в паренхиме: балочное строение частично сохранено лишь в некоторых образцах, отсутствует в обширных участках с выраженными дегенеративными (вплоть до некробиотических) изменениями гепатоцитов в виде расширения, базофилии и комковатости цитоплазмы, литических изменений ядер. Описанные изменения имели как очаговый, так и более распро-

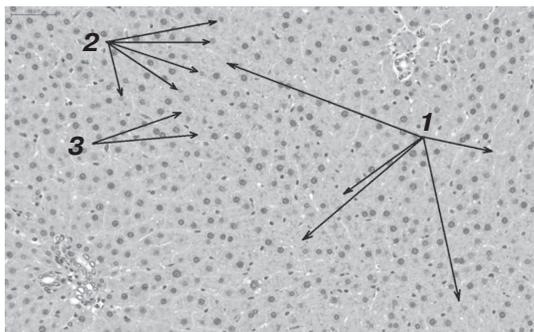


Рис. 3. Печень крысы после ежедневного введения комплекса противотуберкулезных препаратов, контроль, 15-й день эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 250$. 1 — нарушение балочного строения, обширные поля дегенеративно измененных гепатоцитов; 2 — литически измененные ядра гепатоцитов; 3 — гепатоциты с расширением, базофилией и комковатостью цитоплазмы

страненный характер, отмечались в центроробулярных и перипортальных отделах печеночной долики (рис. 3).

Использование глутоксима в качестве средства коррекции возникающих при применении комплекса ПП токсических поражений печени приводило к значительному снижению их выраженности. При этом наилучший эффект отмечался при применении глутоксима в дозе 40 мг/кг. Положительное влияние препарата подтверждается статистически значимым снижением печеночного коэффициента по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1), достоверным снижением (в 1,73 раза) концентрации общего билирубина в сыворотке крови в 4-й группе, по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Кроме того, у крыс, получавших глутоксим в дозе 40 мг/кг, наблюдалось значимое, по сравнению с контрольной группой, снижение концентрации в гомогенатах печени продуктов окислительной деградации липидов: ДК — в 1,47 раза, МДА — в 1,82 раза (см. рис. 2). Следует отметить, что концентрация ДК и МДА в 4-й группе статистически не отличалась от показателей в интактной группе, что свидетельствует о полной нормализации перекисного окисления липидов, нарушенного в результате воздействия ПП.

На гистологических препаратах печени крыс 4-й группы патологические изменения в паренхиме печени, по сравнению с контрольной группой, выражены существенно меньше: балочное строение было сохранено, некробиотические изменения не выявлены, наблюдались только фокальные дистрофические изменения гепатоцитов, преимущественно в центроробулярных отделах. Кроме того, глутоксим улучшал гемодинамику печени: в гистологических препаратах интактной группы и группы, получавшей глутоксим, зарегистрировано выраженное полнокровие центральных вен, в то время как в контрольной группе центральные вены преимущественно были малокровны (рис. 4).

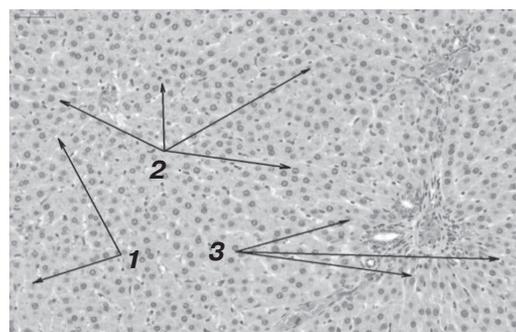


Рис. 4. Печень крысы после ежедневного введения комплекса противотуберкулезных препаратов и лечения глутоксимом в дозе 40 мг/кг, 15-й день эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 250$. 1 — фокальные дистрофические изменения гепатоцитов; 2 — неизменные печеночные балки; 3 — неизменные гепатоциты в перипортальных отделах печеночной долики

Применение глутоксима в дозе 20 мг/кг также оказывало защитное действие на печень крыс, получавших ПП, но оно было менее выраженным: концентрация общего билирубина в 3-й группе была выше, чем в 4-й, и значимо не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы (см. табл. 1). Глутоксим в дозе 20 мг/кг способствовал снижению интенсивности ПОЛ в гепатоцитах, о чем свидетельствует достоверное снижение содержания ДК и МДА в гомогенатах печени по сравнению с контрольной группой, при этом концентрация МДА в печени крыс 3-й группы была значимо выше показателя интактной группы, группы, получавшей препарат в дозе 40 мг/кг, и группы, получавшей моликсан в дозе 30 мг/кг (см. рис. 2).

При морфогистологическом исследовании была зафиксирована тенденция к нормализации структуры печени, но эффект был менее выраженным, чем при использовании глутоксима в дозе 40 мг/кг, то есть наблюдался дозозависимый эффект. На гистологических срезах печени животных, получавших глутоксим в дозе 20 мг/кг, структура и балочное строение паренхимы было сохранено во всех образцах. Некровоспалительных изменений в перипортальных отделах печеночных долек выявлено не было, однако в ряде препаратов в центроробулярных отделах отмечались дистрофические изменения мелких групп гепатоцитов, вплоть до дегенеративных, с формированием зернистости цитоплазмы и кариолизиса, при этом данные изменения носили менее выраженный характер, чем в контрольной группе.

Моликсан в дозе 30 мг/кг для коррекции нарушений со стороны печени при интоксикации ПП оказался еще более эффективным по сравнению с глутоксимом. Как видно из табл. 1, при биохимическом исследовании крови концентрация общего билирубина в сыворотке крови животных, получавших моликсан, достоверно отличалась от таковой в контрольной группе, а также в группах, получавших глутоксим.

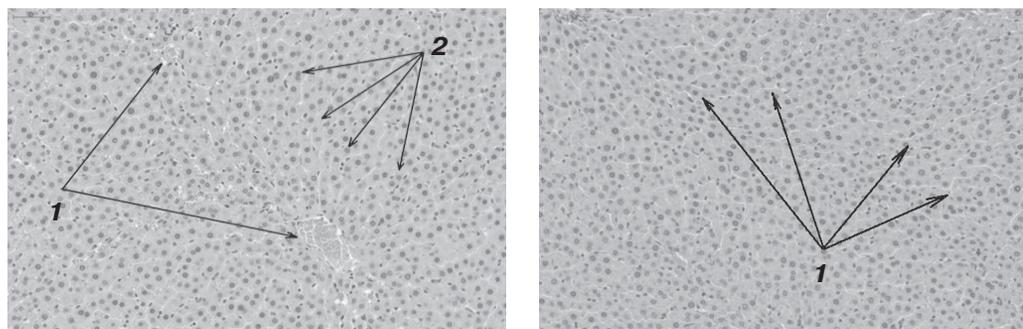


Рис. 5. Печень крысы после ежедневного введения комплекса противотуберкулезных препаратов и лечения моликсаном в дозе 30 мг/кг (слева) и интактной крысы (справа), 15-й день эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 250$. Слева: 1 — центральная вена; 2 — неизменные печеночные балки. Справа: 1 — неизменные печеночные балки

Введение моликсана в дозе 30 мг/кг сопровождалось достоверным снижением концентрации ДК и МДА по сравнению с контрольной группой (см. рис. 2). Содержание ДК в печени крыс 5-й группы было в 1,55 раза ниже, чем у крыс контрольной группы. Концентрация МДА в гомогенатах печени при применении моликсана была статистически значимо ниже показателя не только в контрольной группе, но и в группе, получавшей глутоксим в дозе 20 мг/кг.

Морфогистологическое исследование срезов печени крыс, получавших моликсан, также свидетельствовало о наличии выраженной тенденции к нормализации структуры печеночной ткани по сравнению с контрольной группой. При этом наилучшая гистологическая картина отмечалась при использовании моликсана в дозе 30 мг/кг. Во всех препаратах структура ткани печени и балочное строение паренхимы были сохранены, в 50 % образцов наблюдались незначительные изменения мелких групп гепатоцитов в виде базофильной зернистости цитоплазмы, встречающиеся преимущественно в центрлобулярных отделах печеночных долек, в перипортальных отделах некровоспалительные изменения отсутствовали. В половине образцов патологических изменений паренхимы печени по сравнению с интактной группой зарегистрировано не было (рис. 5).

Таким образом, использование глутоксима и моликсана в качестве гепатопротекторов при поражениях печени ПП оказалось эффективным, при этом уровень гепатозащитной активности глутоксима носил дозозависимый характер.

Механизм токсического поражения печени изониазидом обусловлен повреждающим действием N-ацетилконъюгата (N-ацетилизониазида), образующегося в процессе метаболизма препарата под влиянием N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). Существует две гипотезы возникновения токсической гепатопатии при комбинированном применении изониазида с рифампицином. Согласно первой теории изониазид в процессе метаболизма превращается в ацетилгидразин с последующим образованием свободных радикалов, при этом процесс не индуцируется рифампицином, согласно второй — про-

исходит прямой гидролиз изониазида до изоникотиновой кислоты и гидразина под воздействием рифампицина [8]. Кроме того, полученные нами данные о резком повышении (в 8,4 раза) концентрации общего билирубина у крыс, получавших ПП, вероятнее всего, обусловлены развитием у животных синдрома внутрипеченочного холестаза вследствие повреждения гепатоцитов и желчных капилляров, о чем свидетельствует нарушенное балочное строение паренхимы печени отравленных животных на гистологических срезах.

Эффективность моликсана и глутоксима, являющихся дисульфидами глутатиона, объясняется, по-видимому, их участием в тиол-дисульфидном обмене гепатоцитов. Известно, что в ходе окислительного стресса в цитозоле окисленный глутатион обеспечивает процесс S-глутатионилирования белков, таким образом защищая белковые молекулы от других необратимых форм окисления [5]. Более высокая эффективность моликсана при этом, по всей видимости, связана с присутствием в его составе инозина, что способствует улучшению микроциркуляции в паренхиме печени, восстановлению активности аэробных процессов в гепатоцитах и улучшению их энергообеспечения.

Выраженные улучшения по сравнению с контрольной группой отмечены у всех животных, получавших как глутоксим, так и моликсан, что свидетельствует об эффективности данных препаратов при поражениях печени противотуберкулезными средствами.

ВЫВОДЫ

В результате экспериментального исследования показано выраженное гепатозащитное действие моликсана и глутоксима. При этом наилучший эффект отмечен при применении моликсана, а эффективность глутоксима носила дозозависимый характер.

Гепатопротекторные свойства моликсана могут стать основанием для проведения дальнейших клинических исследований по возможному применению препарата в комплексной терапии туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Антушевич А.Е., Бузанов Д.В., Антонов В.Г., и др. Оценка эффективности применения инозина глицилцистеинил-глутамата динатрия при острых тяжелых отравлениях этанолом // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 2. – С. 7–12. [Antushevich AE, Buzanov DV, Antonov VG, et al. Evaluation of effectiveness of inosine glycyl-cysteiny-glutamate disodium in acute severe poisoning with ethanol. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2017;(2):7-12. (In Russ.)]
- Васильева С.Н. Экспериментальное обоснование использования глутоксима в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 24 с. [Vasil'eva SN. Ekhspperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya glutoksima v kachestve sredstva soprovozhdeniya ehbiotropnoi terapii generalizovannogo tuberkuleza. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2004. 24 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003242496>. Ссылка активна на 16.12.2018.
- Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., и др. Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом // Токсикологический вестник. – 2014. – № 4. – С. 18–24. [Grebnyuk AN, Reiniuk VL, Antushevich AE, et al. Effectiveness of hepatoprotector with peptide component molixan in treatment of heaviest acute intoxications by. *Toxicological Review*. 2014;(4):18-24. (In Russ.)]
- Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 36. – С. 60–69. [Ivanova DA. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii pri lechenii bol'nyh tuberkulyozom. *Tuberculosis and lung diseases*. 2011;(36):60-69. (In Russ.)]
- Наумова А.А. Влияние глутоксима и моликсана на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах: роль каскада метаболизма арахидоновой кислоты и актинового цитоскелета: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2017. – 23 с. [Naumova AA. Vliyanie glutoksima i moliksana na vnutrikletochnyuyu koncentraciyu Ca^{2+} v makrofagah: rol' kaskada metabolizma arahidonovoi kisloty i aktinovogo citoskeleta [dissertation]. Saint Petersburg; 2017. 23 p. (In Russ.)]
- Приказ Минздрава СССР от 12.08.1977. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных». – М., 1977. [Order USSR Ministry No. 755 "O merakh po dal'nejshemu sovershenstvovaniyu form raboty s ispol'zovaniem eksperimental'nykh zhivotnykh". Moscow; 1977. (In Russ.)]. Доступно по: http://primatologia.ru/images/NII/GLP/3_2_prikaz_minzdroma_o_merakh_zhivotnykh.pdf. Ссылка активна на 12.04.2019.
- Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–64. [Stal'naya ID. Metod opredeleniya dienovoi kon'yugacii nenasyshchennykh zhirnykh kislot. In: *Sovremennye metody v biohimii*. Ed by V.N. Orekhovich. Moscow: Medicina; 1977. P. 63–64. (In Russ.)]
- Суханов Д.С., Оковитый С.В. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулезными препаратами. – СПб.: Тактик-Студио, 2012. – 60 с. [Suhanov DS, Okovityj SV. Gepatotropnye sredstva v terapii porazhenii pecheni protivotuberkulyoznymi preparatami. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2012. 60 p. (In Russ.)]
- Халютин Д.А., Игнатенко Т.Т., Кузнецова А.К., Чайкина М.А. Оценка эффективности моликсана при острой интоксикации метанолом по критерию выживаемости / Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России «Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности РФ»: тез. докл. – СПб., 2017. – С. 267–268. [Halyutin DA, Ignatenko TT, Kuznecova AK, Chajkina MA. Ocenka ehffektivnosti moliksana pri ostroi intoksikacii metanolom po kriteriyu vyzhivaemosti. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashchyonnaya 55-letiyu NII GPEHCH FMBA Rossii "Mediko-biologicheskie problemy obespecheniya himicheskoi bezopasnosti RF": tez. dokl. Saint Petersburg; 2017. P. 267–268. (In Russ.)]
- Gaude GS, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):238-243. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154661>.
- Michara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978;86(1):271-278. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90342-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90342-1).

♦ Информация об авторах

Пётр Андреевич Бугаев — начальник отделения клиники военно-полевой терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: petr-bugaev@mail.ru.

Вадим Александрович Башарин — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: basharin1@mail.ru.

Александр Евгеньевич Антушевич — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории военной терапии научно-исследовательского центра. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: a.antushevich@mail.ru.

♦ Information about the authors

Pjotr A. Bugaev — Head of Department of Clinic Military-field Therapy. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: petr-bugaev@mail.ru.

Vadim A. Basharin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Protection. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: basharin1@mail.ru.

Aleksandr E. Antushevich — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Research Laboratory of Military Therapy of the Research Center. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.antushevich@mail.ru.