

Научная статья/Research Article

УДК 619: 616-099

DOI: 10.36718/1819-4036-2022-12-84-90

Ольга Сергеевна Попова^{1✉}, Юрий Николаевич Алехин², Владимир Сергеевич Понамарев³

^{1,3}Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж, Россия

¹alef_z@mail.ru

²exterapi@yandex.ru

³psevdopyos@mail.ru

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АМИЛМЕТАКРЕЗОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Болезни органов дыхания входят в число наиболее актуальных проблем ветеринарной и гуманной медицины. Многие авторы предполагают, что на фоне высокой контаминации воздуха в зоне содержания животных своевременное лечение болезней назофарингиальной зоны ограничит аэрогенный путь поражения нижних отделов респираторного тракта. В настоящее время наиболее часто с этой целью применяются антисептики, в частности амиметакрезол. Цель статьи – экспериментальное изучение влияния амилметакрезола на состояние печени у лабораторных животных. В условиях вивария ФГБОУ ВО «СПбГУВМ» была выполнена научно-исследовательская работа, объектом которой были белые нелинейные крысы в возрасте от 3 до 5 месяцев с массой тела 180–220 г. Из числа клинически здоровых крыс были сформированы две группы по 6 голов в каждой: № 1 (контрольная, интактная) – животным изучаемый препарат не применяли; № 2 (опытная) – амилметакрезол задавали внутрь один раз в день в дозе 30 мг/кг в течение 7 дней. У крыс из опытной группы отмечены достоверные изменения состава крови. Так, на 8-й день опыта в сравнении в исходным состоянием отмечено достоверное увеличение уровня ЩФ на 20,9 %, глюкозы на 10,6, холестерина на 30,9, билирубина на 25,9 % и желчных кислот в 2,3 раза. Изменение активности аминотрансфераз стало причиной дисферментемии, на что указывает снижение коэффициента Де Ритиса. Отмечена тенденция к уменьшению общего белка (на 3,3 %) и выраженное, но недостоверное увеличение холестерина (на 30,9 %, $p>0,5$). Полученные нами данные указывают на наличие у амилметакрезола гепатотоксического действия и на необходимость его дальнейшего изучения.

Ключевые слова: метаболизм, печень, гепатотоксичность, амилметакрезол, ксенобиотики

Для цитирования: Попова О.С., Алехин Ю.Н., Понамарев В.С. Метаболические изменения при применении амилметакрезола в эксперименте // Вестник КрасГАУ. 2022. № 12. С. 84–90. DOI: 10.36718/1819-4036-2022-12-84-90.

Olga Sergeevna Popova^{1✉}, Yuri Nikolaevich Alekhin², Vladimir Sergeevich Ponomarev³

^{1,3}St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

²All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russia

¹alef_z@mail.ru

²exterapi@yandex.ru

³psevdopyos@mail.ru

METABOLIC CHANGES WHEN APPLYING AMILMETACREZOL IN THE EXPERIMENT

Respiratory diseases are among the most urgent problems of veterinary and human medicine. Many authors suggest that against the background of high air contamination in the area where animals are kept, timely treatment of diseases of the nasopharyngeal zone will limit the aerogenic pathway of damage to the lower respiratory tract. Currently, antiseptics are most often used for this purpose, in particular amimetacresol. The purpose of research is an experimental study of the effect of amylmethacresol on the state of the liver in laboratory animals. Under the conditions of the vivarium of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University of Veterinary, a research work was carried out, the object of which were white non-linear rats aged from 3 to 5 months weighing 180–220 g. Two groups of 6 animals each were formed from clinically healthy rats: No. 1 (control, intact) - the study drug was not used in animals; № 2 (experimental) – amylmetacresol was administered orally once a day at a dose of 30 mg/kg for 7 days. In rats from the experimental group, significant changes in blood composition were noted. So, on the 8th day of the experiment, in comparison with the initial state, there was a significant increase in the level of alkaline phosphatase by 20.9 %, glucose by 10.6, cholesterol by 30.9, bilirubin by 25.9 % and bile acids by 2.3 times. A change in the activity of aminotransferases caused dysfermentemia, as indicated by a decrease in the De Ritis coefficient. There was a trend towards a decrease in total protein (by 3.3 %) and a pronounced, but not significant increase in cholesterol (by 30.9 %, $p > 0.5$). Our data indicate that amylmetacresol has a hepatotoxic effect and the need for its further study.

Keywords: metabolism, liver, hepatotoxicity, amylmetacresol, xenobiotics

For citation: Popova O.S., Alekhin Yu.N., Ponamarev V.S. Metabolic changes when applying amilmetacrezol in the experiment // Bulliten KrasSAU. 2022;(12): 84–90. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2022-12-84-90.

Введение. Болезни органов дыхания входят в число наиболее актуальных проблем ветеринарной и гуманной медицины [1–3]. Ее решению посвящено большое количество научных публикаций, однако, несмотря на очевидные достижения, уровень распространенности респираторных заболеваний и эффективности мер борьбы с ними многие годы не изменяется и очевидна необходимость поиска принципиально новых подходов к профилактике и терапии патологий респираторного тракта [4, 5].

Ряд авторов отмечают, что наиболее клинически и экономически значимой нозологической единицей является пневмония, но ее возникновению в большинстве случаев предшествуют воспалительные процессы и нарушение локального иммунитета нижних дыхательных путей [6]. Они предполагают, что на фоне высокой контаминации воздуха в зоне содержания животных своевременное лечение болезней назофарингальной зоны ограничит аэрогенный путь поражения нижних отделов респираторного тракта. Поэтому очевидна необходимость расширения спектра средств терапии болезней верхних дыхательных путей. В настоящее время наиболее часто с этой целью применяются антисептики [7, 8], в частности амиметакрезол, или 6-пентил-м-крезол, который применяется как монопрепарат, но чаще в комбинации с другими

веществами [9, 10]. Данный антисептик относится к группе фенолов, имеющих сравнительно высокий токсический потенциал, но еще в 1931 г. при соединении м-крезола с пентильным радикалом было получено нетоксическое соединение [11]. Дальнейшее изучение амиметакрезола позволило подтвердить и расширить спектр его антибактериального действия [12]. Помимо ранее известной способности нарушать синтез белка в микроорганизмах данный антисептик активно блокирует транспорт натрия внутрь клетки его тока, внутрь клетки слизистой респираторного тракта, что особенно выражено при деполяризованных мембранных потенциалах или в условиях высокочастотных разрядов [13].

Получение новых знаний о фармакокинетике и фармакодинамике амилметакрезола расширило перспективу его клинического применения. Однако предполагаемое при этом изменение показаний, дозы и порядка применения требует уточнения его токсикологических параметров [14]. Известно, что амилметакрезол окисляется до кислоты и выводится через почки в виде глюкуронида. Однако исчерпывающих данных о влиянии данного вещества или его метаболитов на основной орган биотрансформации ксенобиотиков – печень в литературных источниках мы не обнаружили.

Цель исследования – экспериментальное изучение влияния амилметакрезолола на состояние печени у лабораторных животных.

Материалы и методы. В условиях вивария ФГБОУ ВО «СПбГУВМ» была выполнена научно-исследовательская работа, объектом которой были белые нелинейные крысы в возрасте от 3 до 5 месяцев с массой тела 180–220 г, полученные из питомника РАМН «Рапполово» Ленинградской области. Использование животных в эксперименте производилось с соблюдением норм и правил, регламентированных законодательством Российской Федерации и международными рекомендациями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов в научных или иных целях [15, 16]. Кормление и содержание крыс соответствовало требованиям, предъявляемым к лабораторным животным [17].

Из числа клинически здоровых крыс были сформированы две группы по 6 голов в каждой: № 1 (контрольная, интактная) – животным изучаемый препарат не применяли, № 2 (опытная) – амилметакрезолол задавали внутрь один раз в день в дозе 30 мг/кг в течение 7 дней. Расчет дозы осуществляли в соответствии с методическими указаниями по оценке дезинфицирующих препаратов и рекомендациями по межвидовому переносу доз [18, 19] с учетом применения лекарственных средств с амилметакрезололом (Стрепсилс, Астрасепт) до 8 таблеток в сутки на человека со средней массой 70 кг.

В течение опыта все животные находились под постоянным клиническим наблюдением, но в 1-й и 8-й день определяли их массу тела и отбирали пробы крови, анализ которой был ориентирован на оценку состояния печени. При этом с

помощью коммерческих наборов реактивов в сыворотке крови определяли содержание общего белка, глюкозы, холестерина, общего билирубина и желчных кислот, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинамино- и аспартатами-нотрансферазы (АЛТ, АСТ), а также рассчитывали соотношение аминотрансфераз (коэффициент де Ритиса) как показателей, характеризующих функциональное состояние печени [20–22].

Математико-статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica v6.1. Рассчитывали среднюю арифметическую (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценку различия между опытными группами оценивали по критерию Стьюдента, с признанием ее достоверным при уровне значимости $p < 0,01$ [23].

Результаты и их обсуждение. В течение всего периода наблюдения у всех задействованных в эксперименте животных сохранялись адекватная двигательная активность и аппетит, отсутствовали явные клинические симптомы патологии. Результаты исследования крови в первый день опыта не выявили достоверных межгрупповых различий, и они соответствовали параметрам здоровых крыс [24]. У животных из группы контроля в течение опыта не произошло существенных изменений биохимического профиля, о чем свидетельствуют результаты обследования на 8-й день эксперимента (табл.).

У крыс из опытной группы отмечены достоверные изменения состава крови. Так, на 8-й день опыта в сравнении в исходным состоянием отмечено достоверное увеличение уровня ЩФ на 20,9 %; глюкозы – на 10,6; холестерина – на 30,9; билирубина – на 25,9 % и желчных кислот – в 2,3 раза.

Модельные биохимические показатели сыворотки крови крыс ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатель	Интактная группа до начала эксперимента	Опытная группа до начала эксперимента	Интактная группа в конце эксперимента	Опытная группа в конце эксперимента
1	2	3	4	5
Общий белок, г/л	62,0±2,01	61,0±3,00	63,0±2,00	59±1,03
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,310	4,7 ±0,200	4,6±0,303	5,2±0,200*
Холестерин, ммоль/л	1,69±0,430	1,62 ± 0,250	1,64±0,511	2,12±0,070*
Билирубин общий, мкмоль/л	2,8±0,21	2,7±0,10	2,9±0,22	3,4±0,10***
Общие желчные кислоты, мкмоль/л	3,42±0,110	2,32±0,160	3,21±0,122	5,32±0,110***
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	0,59±0,061	0,67±0,050	0,62±0,0233	0,81±0,030**
АСТ, ЕД/л	54,71±0,12	54,46±0,04	51,04±0,08	83,68±0,12*

1	2	3	4	5
АЛТ, ЕД/л	58,12±0,07	61,05±0,13	59,21±0,11	72,81±0,07*
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	1,06	1,12	1,16	0,87

Примечание. Различие с данными животных из группы контроля статистически достоверно: * – $P \leq 0,05$; ** – $P \leq 0,01$; *** – $P \leq 0,001$.

Изменение активности аминотрансфераз стало причиной дисферментемии, на что указывает снижение коэффициента де Ритиса. Отмечена тенденция к уменьшению общего белка (на 3,3 %) и выраженное, но недостоверное увеличение холестерина (на 30,9 %, $p > 0,5$).

Полученные результаты показали, что амилметакрезол оказывает выраженное влияние на функции печени. В частности, увеличение содержания в крови желчных кислот, холестерина, билирубина указывает на наличие холестатического синдрома [25]. Снижение белка может быть обусловлено депрессией белоксинтезирующей функции печени по причине дисбаланса участвующих в ней ферментов (АсАТ, АлАТ). Увеличение концентрации в крови глюкозы, вероятно, вызвано стрессом во время манипуляций с животными, но не исключается токсическое поражение щитовидной железы и поджелудочной желез [26], поэтому необходимы дополнительные исследования.

Заключение. Результаты, полученные в рамках проведенного эксперимента, показали, что амилметакрезол в дозе 30 мг/кг оказывает выраженное влияние на функции гепатобилиарной системы, которое проявляется в нарушении механизмов секреции и экскреции желчи, а также в депрессии белоксинтетической функции печени. И хотя выявленные патофизиологические явления проявлялись сравнительно умеренным изменением показателей крови, полученные нами данные указывают на наличие у амилметакрезола гепатотоксического действия и на необходимость его дальнейшего изучения.

Список источников

1. Жуков М.С. Причины выбытия молодняка крупного рогатого скота на предприятиях молочного и мясного направления // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: мат-лы Междунар. науч.-практ. конф. (Витебск, 28–31 октября 2018 г.) / Витеб. ордена «Знак Почета» гос. акад. ветеринар. медицины, Всерос. науч.-исслед. ветеринар. ин-т патологии, фармакологии и терапии. Витебск, 2018. С. 17–21.
2. Статистический анализ и клинико-патофизиологическая характеристика внебольничных пневмоний / Ю.А. Миляева [и др.] // Студенческий научный форум – 2022: мат-лы Междунар. студ. науч. конф. 2020. № 2. С. 26–29.
3. Технологическая схема профилактики респираторных болезней новорожденных телят / С.С. Дикунина [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2015. № 12 (111). С. 198–202. EDN VCGVSL.
4. Smith R.A., Step D.L., Woolums A.R. Bovine respiratory disease: looking back and looking forward, what do we see? *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2020; 36 (2): 239–251. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.009.22.
5. Booker C.W., Lubbers B.V. Bovine respiratory disease treatment failure: impact and potential causes. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2020; 36 (2): 487–496. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.007.16.
6. Formation of local protection of the respiratory tract in holstein calves / Yu. Alekhin [et al.] // *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2019; 43 (5): 656–661. DOI: 10.3906/vet-1903-73.
7. Лунегов А.М. Фармакологическая характеристика антисептического препарата фурагент // *Международный вестник ветеринарии*. 2008. № 1. С. 33–37.
8. Изучение антибактериальной и антимикотической активности препарата аргумистин / В.А. Кузьмин [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. 2015. № 2. С. 36–39.
9. Полякова Т.С., Гуров А.В., Поливода А.М. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов // *РМЖ*. 2007. Т. 15, № 2. С. 146–150.

10. Косенко И.М. О рациональном использовании антибиотиков при инфекциях ЛОР-органов // Фарматека. 2011. № 1. С. 40–46.
11. Coulthard C.E. The Disinfectant and Antiseptic Properties of Amyl-meta-cresol // Br J Exp Pathol. 1931;12 (5):331–336.
12. Matthews D. et al. Spectrum of bactericidal action of amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol lozenges against oropharyngeal organisms implicated in pharyngitis // Int J Gen Med. 2018;11:451–6. DOI: 10.2147/IJGM.S184406.
13. Topical antiseptics for the treatment of sore throat block voltage-gated neuronal sodium channels in a local anaesthetic-like manner / V. Buchholz [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Archiv Pharmacol 2009, 380:161–168.
14. Исследование острой ингаляционной токсичности озono-воздушной смеси / В.С. Нукуллин [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2019. № 8 (149). С. 111–116. EDN VLSXRF.
15. Об утверждении правил лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. № 708н. М., 2010.
16. Директива 2010/63/еu Европейского парламента и Совета Европейского союза. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf (дата обращения: 15.07.2021).
17. Лабораторные животные / А.А. Стекольников [и др.]. СПб.: Лань, 2017. 316 с. EDN YLIVYO.
18. Р 4.2643. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. М., 2011. С. 523–525.
19. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз / Е.В. Шекунова [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020. № 10 (1). С. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28.
20. Якшибаева Л.А., Князева О.А. Влияние антимикотической терапии на биохимические показатели крови – маркеры гепатотоксичности // Инновационные научные исследования. 2021. № 12-2 (14). С. 69–76. DOI: 10.5281/zenodo.5846875. EDN BLLGQS.
21. Механизмы гепатотоксичности и гепатопротекции: дисфункция митохондрий при острым и хроническом поражении печени и ее коррекция / В.Т. Чещевик [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. ст. Десятого съезда белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков (Минск, 19–21 июня 2012 г.). Минск: Белорус. гос. ун-т, 2012. С. 399–401. EDN RCCIMX.
22. Александрова А.В., Пулькова Н.В., Сахаров Д.А. Комплексный подход к изучению гепатотоксичности ксенобиотиков в условиях микроциркуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161, № 1. С. 60–63. EDN VHHZXB.
23. Серпик В.Г., Ягудина Р.И. Аналитическая биостатистика. Теоретическое обоснование статистических тестов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010. Т. 3, № 3. С. 5–10. EDN NDIGJZ.
24. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: доклинические исследования: справочник / Т.В. Абрашова [и др.]. СПб.: ЛЕМА, 2013. 116 с. EDN PTSRUO.
25. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. М.: МЕД-пресс-информ, 2013. 96 с.
26. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2010. Кн. 1. 464 с.

References

1. Zhukov M.S. Prichiny vybytiya molodnyaka krupnogo rogatogo skota na predpriyatiyah molochnogo i myasnogo napravleniya // Aktual'nye problemy lecheniya i profilaktiki boleznej molodnyaka: mat-ly Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Vitebsk, 28–31 oktyabrya 2018 g.) / Viteb. ordena «Znak Pocheta» gos. akad. veterinar. mediciny, Vseros. nauch.-issled. veterinar. in-t patologii, farmakologii i terapii. Vitebsk, 2018. S. 17–21.
2. Statisticheskij analiz i kliniko-patofiziologicheskaya harakteristika vnebol'nichnyh pnevmonij / Yu.A. Milyaeva [i dr.] // Studencheskij nauchnyj forum - 2022: mat-ly Mezhdunar. stud. nauch. konf. 2020. № 2. S. 26–29.

3. Tehnologicheskaya shema profilaktiki respiratorynyh boleznej novorozhdennyh telyat / S.S. *Dikunina* [i dr.] // Vestnik KrasGAU. 2015. № 12 (111). S. 198–202. EDN VCGVSL.
4. *Smith R.A., Step D.L., Woolums A.R.* Bovine respiratory disease: looking back and looking forward, what do we see? *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2020; 36 (2): 239–251. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.009.22.
5. *Booker C.W., Lubbers B.V.* Bovine respiratory disease treatment failure: impact and potential causes. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2020; 36 (2): 487–496. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.007.16.
6. Formation of local protection of the respiratory tract in holstein calves / *Yu. Alekhin* [et al.] // *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2019; 43 (5): 656–661. DOI: 10.3906/vet-1903-73.
7. *Lunegov A.M.* Farmakologicheskaya harakteristika antisepticheskogo preparata furargent // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*. 2008. № 1. S. 33–37.
8. Izuchenie antibakterial'noj i antimikoticheskoy aktivnosti preparata argumistin / *V.A. Kuz'min* [i dr.] // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*. 2015. № 2. S. 36–39.
9. *Polyakova T.S., Gurov A.V., Polivoda A.M.* Sovremennyy vzglyad na problemu terapii tonzillofaringitov // *RMZh*. 2007. T. 15, № 2. S. 146–150.
10. *Kosenko I.M.* O racional'nom ispol'zovanii antibiotikov pri infekciyah LOR-organov // *Farmateka*. 2011. № 1. S. 40–46.
11. *Coulthard C.E.* The Disinfectant and Antiseptic Properties of Amyl-meta-cresol // *Br J Exp Pathol*. 1931;12 (5):331–336.
12. *Matthews D.* et al. Spectrum of bactericidal action of amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol lozenges against oropharyngeal organisms implicated in pharyngitis // *Int J Gen Med*. 2018;11:451-6. DOI: 10.2147/IJGM.S184406.
13. Topical antiseptics for the treatment of sore throat block voltage-gated neuronal sodium channels in a local anaesthetic-like manner / *V. Buchholz* [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Archiv Pharmacol* 2009, 380:161–168.
14. Issledovanie ostroj ingalyacionnoj toksichnosti ozono-vozdushnoj smesi / *V.S. Nikulin* [i dr.] // *Vestnik KrasGAU*. 2019. № 8 (149). S. 111–116. EDN VLSXRF.
15. Ob utverzhdenii pravil laboratornoj praktiki: Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 23.08.2010 g. № 708n. M., 2010.
16. Direktiva 2010/63/eu Evropejskogo parlamenta i Soveta Evropejskogo Soyuz. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf (data obrascheniya: 15.07.2021).
17. *Laboratornye zhivotnye* / *A.A. Stekol'nikov* [i dr.]. SPb.: Lan', 2017. 316 s. EDN YLIVYO.
18. R 4.2643. Metody laboratornyh issledovanij i ispytaniy dezinfekcionnyh sredstv dlya ocenki ih `effektivnosti i bezopasnosti. M., 2011. S. 523–525.
19. Vybor dozy preparata dlya doklinicheskogo issledovaniya: mezhhvidovoj perenos doz / *E.V. Shekunova* [i dr.] // *Vedomosti Nauchnogo centra `ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2020. № 10 (1). S. 19–28 . DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28.
20. *Yakshibaeva L.A., Knyazeva O.A.* Vliyanie antimikoticheskoy terapii na biohimicheskie pokazateli krovi – markery gepatotoksichnosti // *Innovationnye nauchnye issledovaniya*. 2021. № 12-2 (14). S. 69–76. DOI: 10.5281/zenodo.5846875. EDN BLLGQS.
21. Mehanizmy gepatotoksichnosti i gepatoprotekzii: disfunkciya mitohondrij pri ostrom i hronicheskom porazhenii pecheni i ee korrekciya / *V.T. Cheschevik* [i dr.] // *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funkcionirovaniya biosistem: sb. st. Desyatogo s`ezda belorusskogo obschestvennogo ob`edineniya fotobiologov i biofizikov* (Minsk, 19–21 iyunya 2012 g.). Minsk: Belorus. gos. un-t, 2012. S. 399–401. EDN RCCIMX.
22. *Aleksandrova A.V., Pul'kova N.V., Saharov D.A.* Kompleksnyj podhod k izucheniyu gepatotoksichnosti ksenobiotikov v usloviyah mikrocirkulyacii // *Byulleten' `eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2016. T. 161, № 1. S. 60–63. EDN VHHZXB.
23. *Serpik V.G., Yagudina R.I.* Analiticheskaya biostatistika. Teoreticheskoe obosnovanie statisticheskikh testov // *Farmako`ekonomika. Sovremennaya farmako`ekonomika i farmako`epidemiologiya*. 2010. T. 3, № 3. S. 5–10. EDN NDIGJZ.

24. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy `eksperimental'nyh zhivotnyh: doklinicheskie issledovaniya: spravochnik / T.V. Abrashova [i dr.]. SPb.: LEMA, 2013. 116 s. EDN PTSRUO.
25. *Kamyshnikov V.S.* Kliniko-laboratornaya diagnostika zabolevanij pecheni. M.: MEDpress-inform, 2013. 96 s.
26. *Gardner D., Shobek D.* Bazisnaya i klinicheskaya `endokrinologiya: per. s angl. M.: BINOM, 2010. Kn. 1. 464 s.

Статья принята к публикации 26.09.2022 / The article accepted for publication 26.09.2022.

Информация об авторах:

Ольга Сергеевна Попова¹, доцент кафедры фармакологии и токсикологии, кандидат ветеринарных наук, доцент

Юрий Николаевич Алехин², главный научный сотрудник, доктор ветеринарных наук, профессор

Владимир Сергеевич Понамарев³, ассистент кафедры фармакологии и токсикологии, кандидат ветеринарных наук

Information about the authors:

Olga Sergeevna Popova¹, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Toxicology, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor

Yuri Nikolaevich Alekhin², Chief Researcher, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

Vladimir Sergeevich Ponomarev³, Assistant at the Department of Pharmacology and Toxicology, Candidate of Veterinary Sciences

