

© Коллектив авторов, 2017
УДК 612.354:615.9:547
doi:

Влияние комплексных соединений метилпроизводных 5-гидроксиурацила с янтарной кислотой на антиоксидантную систему и морфофункциональное состояние печени старых крыс при воздействии тетрахлорметана

Мышкин В.А.¹, Еникеев Д.А.², Габдрахманова И.Д.²,
Срубиллин Д.В.², Гимадиева А.Р.³, Репина Э.Ф.¹

¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, 94

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

³ ФГБУН Уфимский институт химии РАН, 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71

Цель. Изучение влияния комплексных соединений — 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с сукцинатом (1) и 5-гидрокси-3,6-диметилурацила с сукцином (2) — на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантную систему (АОС) и морфофункциональное состояние печени старых крыс при токсикозе, вызванном тетрахлорметаном. **Методы.** Опыты выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах, массой более 400 г. Токсическое поражение печени вызывали введением 50%-ного масляного раствора тетрахлорметана (ТХМ) (2 г/кг, п/к) в течение 4 дней [6]. Одновременно вводили исследуемые препараты — соединения 1, 2 и референтный препарат силимарин (50 мг/кг, в/бр) 3 раза в сутки в течение первых 4 дней и в течение последующих 3 дней 1 раз в сутки. Через 7 дней от начала введения исследовали сыворотку крови и печень. **Результаты.** Комплексные соединения 1 и 2 ограничивали некрозогенное действие ТХМ частично сохраняли функционально-метаболическую активность за счет благоприятного влияния на ферменты (АсАТ, ЩФ), содержание общего билирубина и холестерина в крови, а также за счет частичной нормализации нарушенного равновесия ПОЛ/АОС. Комплексное соединение 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с сукцинатом более эффективно, чем соединение 2, уменьшало интенсивность и распространенность дистрофических и некротических процессов у старых крыс и существенно ограничивало выраженность гепатотоксического действия ТХМ. **Заключение.** Защитное действие 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с сукцинатом было связано с корригирующим влиянием на глутатионовую и ферментативную системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: 5-гидрокси-1,3,6 -триметилурацил, 5-гидрокси-3,6,-диметилурацил, сукцинат, тетрахлорметан, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Для цитирования: Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Габдрахманова И.Д., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р., Репина Э.Ф. Влияние комплексных соединений метилпроизводных 5-гидроксиурацила с янтарной кислотой на антиоксидантную систему и морфофункциональное состояние печени старых крыс при воздействии тетрахлорметана. Патогенез. 2017; 15(2): 52–56

Для корреспонденции: Еникеев Дамир Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, e-mail: enikeyev@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.12.2016

Effect of complex compounds of methyl derivatives of 5-hydroxyuracil with succinic acid on the antioxidant system and the morpho-functional state of the liver of old rats exposed to carbon tetrachloride

Myshkin V.A.¹, Enikeyev D.A.², Gabdrakhmanova I.D.², Srubilin D.V.², Gimadiva A.R.³, Repina E.F.¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Hyman Ecology, 94 Kuvykina Str., Ufa 450106

² Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., Ufa 450008

³ Ufa Institute Of Chemistry of RAS, 71 prosp. Oktyabrya, Ufa 450054

«Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology», Ul. Kuvykina, 94, Ufa, 450106, «Bashkirian State Medical University of Russian Health Ministry, Ul. Lenina, 3, Ufa, 450008, Ufa Institute of Chemistry of RAS, Prospekt Oktyabrya, 71, Ufa, 450054

The influence of two new complex compounds of methyl derivatives of 5-hydroxyuracil with succinic acid on the antioxidant system and morpho-functional state of the liver of old rats exposed to carbon tetrachloride has

been studied experimentally. The aim was to study the influence of complex compounds — 5-hydroxy-1,3,6-trimethyluracil succinate (1) and 5-hydroxy-3,6-dimethyluracil succinate (2) — on the processes of free radical oxidation, antioxidant system regulating these processes and morpho-functional state of the liver of old rats exposed to carbon tetrachloride. **Results.** Complex Compounds 1 and 2 used prophylactically in old rats (50 mg/kg three times/day x 4 intraperitoneally, then 50 mg/kg once/ per day x 3 intraperitoneally) have been shown to limit necrosogenic effects of TCR (2 g/kg/day > < 4 subcutaneously), to preserve partially functional — metabolic activity due to favorable effects on enzymes (AST, alkaline phosphatase), total blood bilirubin and cholesterol and also due to partial normalization of POL/AOS imbalance. According to most indicators, Compound 1 turns out to be more effective and comparable to the effect of the silymin hepatoprotector. **Conclusion.** The cCompound 1 reduced the intensity and prevalence of dystrophic and necrotic processes of cellular reactions of the liver tissues in old rats and limited significantly the severity of TCR hepatotoxicity due to a corrective effect on glutathione and enzymatic antioxidant defense system.

Keywords: complex compound of 5-hydroxy-1,3,6-trimethyluracil with succinic acid, complex compound of 5-hydroxy-3,6-dimethyluracil with succinic acid, tetrachlormethane, hepatotoxic effect, hepatoprotective effect, antioxidant properties, lipid peroxidation, antioxidant protection.

For citation: Myshkin V.A., Enikeev D.A., Gabdrakhmanova I.D., Srubilin D.V., Gimadieva A.R., Repina E.F. Effect of complex compounds of methyl derivatives of 5-hydroxyuracil with succinic acid on the antioxidant system and the morphofunctional state of the liver of old rats exposed to carbon tetrachloride. *Pathogenesis. Russian Journal*. 2017; 15(2): 52–56 (in Russ.)

For correspondence: Damir A. Enikyev, Doctor of Medical Sciences, professor, e-mail: enikyev@mail.ru

Funding. The study had no sponsor ship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 02.12.2016

Введение

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что значительное место в структуре заболеваемости, обусловленной действием токсических факторов, занимают поражения печени химическими веществами [1–3]. Известно, что частота и выраженность реакций печени на гепатотоксические средства увеличивается с возрастом [1, 4]. Вследствие принципиальной общности молекулярных механизмов повреждения гепатоцитов вне зависимости от природы химического повреждающего воздействия общемедицинское значение приобрели исследования поражения клеток печени гепатотропным ядом — тетрахлорметаном (ТХМ). Эта классическая модель патологии паренхиматозных клеток печени широко и с успехом используется для решения различных проблем клинической и экспериментальной гепатологии, в том числе для изучения патогенеза токсических поражений печени и поиска новых эффективных гепатозащитных средств [3–6]. В частности, у старых животных обнаружены существенные изменения активности свободнорадикальных процессов в результате интоксикации тетрахлорметаном [4, 5]. Установлено, что сукцинат оксиметилурацила является эффективным средством коррекции метаболизма и нарушений в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системе (АОС) у старых крыс [5]. Ранее проведенные исследования выявили антиоксидантную и гепатозащитную активность некоторых представителей среди производных урацила и янтарной кислоты при монотерапии интоксикации хлорированными углеводородами у животных разного возраста [2,3]. Эффективность препаратов была установлена также на моделях токсического поражения печени препаратами, содержащими полихлорированные бифенилы (ПХБ) — соволом, совтолом, этанолом, парацетамолом и комплексом противотуберкулезных препаратов у взрослых крыс [3]. Метилпроизводные урацила и их молекулярные комплексы с янтарной кислотой (сукцинатом) имеют более высокую растворимость в воде и меньшую

токсичность по сравнению с составляющими соединениями, что позволяет вводить их в организм парентерально.

Цель работы состояла в изучении влияния комплексных соединений 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с сукцинатом (соединение 1) и 5-гидрокси-3,6-диметилурацила с сукцинатом (соединение 2) на морфофункциональное состояние печени старых крыс, а также на свободнорадикальные процессы и антиоксидантную систему при повреждении тетрахлорметаном.

Методы исследования

Опыты выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах, массой более 400 г. Животных содержали на обычном рационе питания. Токсическое поражение печени вызывали введением 50%-ного масляного раствора тетрахлорметана (ТХМ) (2 г/кг, п/к) в течение 4 дней [6]. Одновременно вводили исследуемые препараты — соединения 1, 2 и референтный препарат силимарин (50 мг/кг, в/бр) 3 раза в сутки в течение первых 4 дней и в течение последующих 3 дней 1 раз в сутки. Через 7 дней от начала введений исследовали сыворотку крови и печень.

Животные были разделены на 5 групп: 1-я группа — интактные, 2-я группа — контроль, крысы, которым вводили ТХМ, 3-я группа — ТХМ+силимарин, 4-я группа — ТХМ+соединение 1, 5-я группа — ТХМ+соединение 2.

Активность ПОЛ оценивали методом прямой спектрометрии — путем определения содержания в гомогенатах печени количества диеновых и триеновых конъюгатов (ДК, ТК) [7, 8]. Одновременно с процессами ПОЛ регистрировали активность супероксиддисмутазы (СОД) [9] и каталазы (КАТ) [10]. Проведена оценка показателей, характеризующих функциональное состояние печени: активность уруканиназы (УрН) [11], аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), определявшихся по кинетическому методу Ненгу на биохимическом анализаторе согласно прилагаемым инструкциям, а также исследовали содержание восстановленного глутатиона в печени, концентрацию SH-групп, билируби-

на и холестерина [12, 13]. Забор материала для морфологических исследований проводили на 7–8-е сутки после последнего введения ТХМ. Печень крыс извлекали и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов [14]. Производили серийные срезы печени, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Изготовленные препараты изучали в светооптическом микроскопе Leica DMD 108 (Германия). Окуляр х10, х20, х40 при 200-кратном увеличении. Результаты биохимических исследований обрабатывали статистически. Оценку статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производили по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Комплексные соединения 1 и 2 синтезированы к.х.н. А.Р. Гимадиевой в Уфимском институте химии РАН.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице, острая интоксикация ТХМ на 7-е сутки от момента введения вызвала значительную активацию процессов свободнорадикального окисления, с максимальным накоплением в печени продуктов ПОЛ: уровень ДК увеличился в 1.42 раза, а ТК — в 1.54 раза по сравнению с уровнем у интактных животных. Известно, что столь значительная активация ПОЛ обусловлена образованием агрессивных метаболитов ТХМ в монооксигеназной системе эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Как видно из таблицы, поражение ТХМ у старых крыс сопровождается и нарушениями со стороны АОС. Так, на 7-е сутки опыта активность супероксиддисмутазы находилась в обратной зависимости от интенсивности ПОЛ. Аналогичная закономерность в печени выявлена и для каталазы.

Силимарин, обладающий антирадикальной активностью, существенно ограничивал накопление продуктов

ПОЛ, что подтверждается достоверным уменьшением в печени у крыс количества ДК и ТК.

Соединения 1 и 2 при повторном введении в организм старых крыс оказывают положительное действие. Так, клиническая, биохимическая и морфологическая картина интоксикации у животных, получавших препараты, отличалась более благоприятным течением, чем у крыс контрольной группы. Максимальный эффект наблюдался у животных, которым вводили референтный гепатопротектор силимарин и соединение 1 — комплекс 5-гидрокси-1,3,6-триметилаурацила с янтарной кислотой. Эти животные были более активными, охотнее потребляли пищу и воду, более адекватно реагировали на внешние раздражители по сравнению с контрольными крысами. Протекторная эффективность соединений 1 и 2 подтверждается также результатами определения содержания продуктов ПОЛ и состояния некоторых компонентов АОС и утилизирующих продукты ПОЛ у старых крыс. Антиоксидантное действие соединений 1 и 2 отчасти также можно объяснить их антирадикальной активностью, поскольку в модельных системах триметил- и диметилпроизводные 5-гидроксиурацила, как и профессиональный антиоксидант дибунол, имеют примерно одинаковую активность ($K_7 \approx 10^{-4}$ моль/лс) [2].

Кроме того, силимарин, так же как и соединение 1, в отличие от соединения 2, способствует сохранению восстановленного глутатиона в печени старых крыс. Подавление активности неферментативного звена глутатионовой системы, а также ферментов АОС — СОД и каталазы, по-видимому, связано с увеличением активности ПОЛ, а также с прямым мембранотоксическим действием ТХМ, приводящим, в свою очередь, к нарушению репаративных процессов. Метилпроизводные 5-гидроксиурацила, в особенности соединение 1, достоверно улучшали показатели АОС (таблица). На фоне введения крысам силимарина и соединения 1 у животных сохранялась активность АОС: каталазы, восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп. Препарат 1, в отличие от силимарина, не ока-

Таблица

Влияние силимарина и комплексов 1 и 2 на функционально-метаболическое состояние печени старых крыс при воздействии тетрахлорметана

Показатели	Группы животных (n = 10)				
	Интактные	ТХМ	Силимарин + ТХМ	Комплекс 1 + ТХМ	Комплекс 2 + ТХМ
УрН, мкмоль/г л	4,8 ± 0,44	18,5 ± 4,2*	11,3 ± 4,4*,**	12,2 ± 5,3*,**	20,5 ± 8,3*
АсАТ, ммоль/г л	19,5 ± 0,33	13,8 ± 0,95*	25,3 ± 0,45*,**	23,0 ± 0,43*,**	10,3 ± 0,55*
ЩФ, ммоль/г л	21,6 ± 0,56	28,5 ± 1,0	22,9 ± 3,1**	21,3 ± 6,8**	27,3 ± 4,4*
Общий билирубин, мкмоль/л	32,6 ± 2,48	42,3 ± 2,3*	38,5 ± 2,7*	40,8 ± 5,3*	40,9 ± 6,8*
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,18	9,6 ± 0,42*	6,0 ± 0,17**	5,8 ± 0,43**	9,9 ± 0,75*
ДК, усл. ед. опт. плотн.	0,454 ± 0,02	0,646 ± 0,02*	0,485 ± 0,05**	0,515 ± 0,03*,**	0,505 ± 0,04*,**
ТК, усл. ед. опт. плотн.	0,570 ± 0,04	0,880 ± 0,03*	0,650 ± 0,04*,**	0,690 ± 0,07*,**	0,710 ± 0,09*,**
СОД, усл. ед./г белка	3,30 ± 0,08	2,05 ± 0,06*	2,9 ± 0,02**	2,5 ± 1,0*	2,6 ± 1,1*
КАТ, моль/мин на г белка	307 ± 18	173 ± 12*	288 ± 17**	283 ± 15**	233 ± 13*,**
Восстановленный глутатион, мг%	65,6 ± 4,3	48,3 ± 4,4*	61,5 ± 8,5**	59,3 ± 6,5**	38,8 ± 6,7*,**
SH-группы, мкг/мг белка	13,8 ± 0,12	3,5 ± 0,18*	10,9 ± 3,3**	8,8 ± 4,9*,**	4,4 ± 1,0*

Примечание. * — различия значимы в сравнении с группой интактных крыс, $p < 0,05$, ** — различия значимы в сравнении с группой ТХМ, $p < 0,05$

зал достоверного влияния на активность СОД. Токсическое повреждение печени ТХМ увеличивает концентрации общего билирубина и холестерина в крови, изменяет активность печеночно-специфического фермента уруканиназы, а также активность ЩФ. В ходе экспериментов было установлено, что в сыворотке крови у крыс 2-й группы, отравленных ТХМ, активность уруканиназы в 3,8 раза выше, чем у интактных животных ($p < 0,05$). В группах 3 и 4 у отравленных ТХМ крыс, которым наряду с токсикантом вводили соответственно силимарин и соединение 1, активность уруканиназы была выше, чем у интактных, но достоверно ниже по сравнению с контролем в 1,6 ($p < 0,05$) и 1,5 ($p < 0,05$) раза. В то же время, в печени крыс 5-й группы, которым по профилактической схеме применяли соединение 2, гепатотоксический эффект развивался на уровне контрольных животных 2-й группы. Таким образом, соединение 1, так же как и силимарин, ослабляет цитолитическое действие ТХМ. ТХМ сам по себе уменьшал активность аспарагиновой аминотрансферазы, что связано, вероятно, с более сильным деструктивным действием ТХМ у старых животных [5]. В опытных группах крыс, получавших силимарин и соединение 1, различия с нормативными показателями ЩФ и холестерина были менее выраженными (таблица).

При исследовании гистологических препаратов печени контрольных крыс, выявлены нарушения морфологической структуры органа — обширные области разрушенных и морфологически измененных гепатоцитов. Выявлены признаки зернистой, гидропической вакуольной и баллонной дистрофии. Дистрофические изменения усиливались до парциального некроза и полного распада клеточных органелл с потерей радиальной балочной структуры паренхимы органа. Некротические зоны сопровождалась инфильтрацией клеток и массивными кровоизлияниями (рис. 1). При введении препаратов степень морфологических нарушений, по сравнению с контролем, была менее выражена: структурная организация гепатоцитов сохранялась, активность деструктивных процессов уменьшалась, что свидетельствует о существенном торможении некротических процессов и воспалительных реакций (рис. 2).

Выводы

1. Соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила сукцинат — эффективное патогенетически обоснованное средство коррекции морфофункциональных нарушений печени при отравлении ТХМ старых крыс.

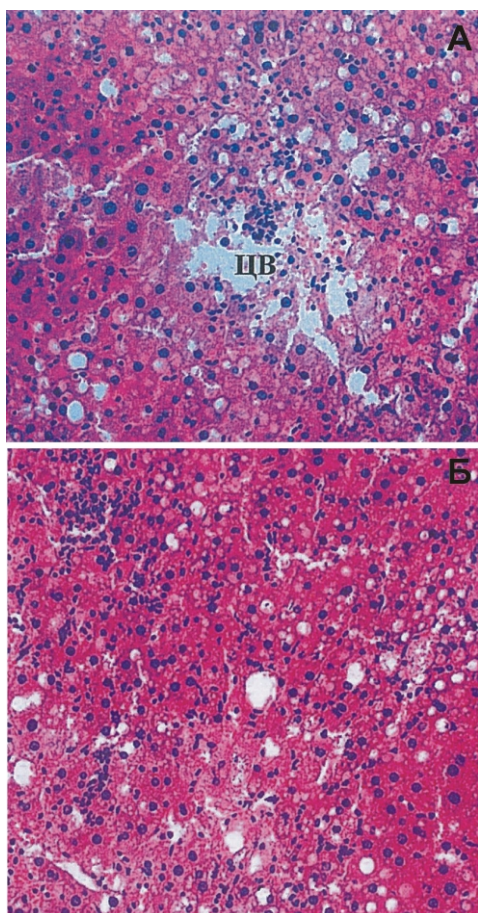


Рис. 1. Структура паренхимы печени старых крыс после отравления тетрахлорметаном: А — некроз печеночных клеток в области центральных вен (ЦВ). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$; Б — некроз гепатоцитов с воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

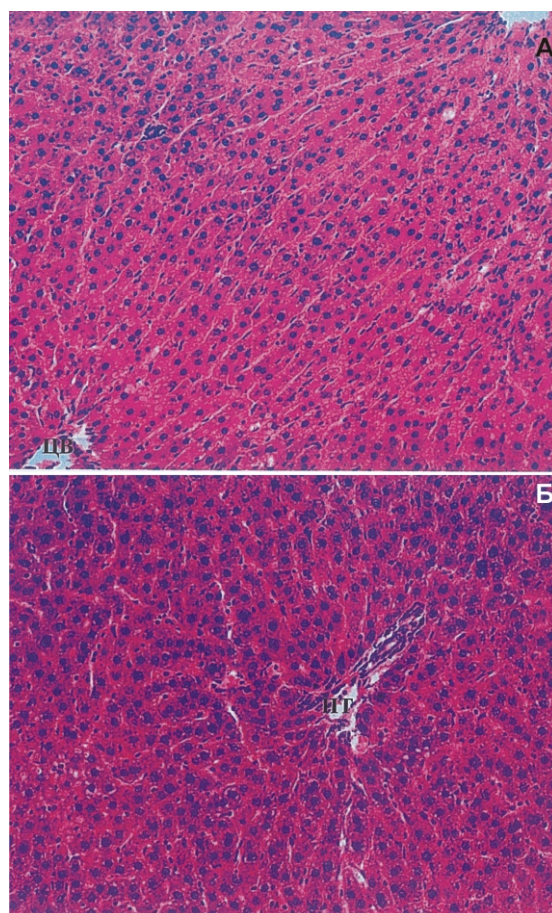


Рис. 2. Структура паренхимы печени старых крыс после введения комплекса-1: А — сохраняющаяся радиальность расположения гепатоцитов вокруг центральной вены (ЦВ). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$; Б — структура гепатоцитов в области портального тракта (ПТ). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

2. Положительное влияние соединения 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил сукцината на развитие острого токсического поражения печени у старых крыс проявляется улучшением клинической картины болезни, частичным сохранением морфологической структуры печени, снижением уровня ПОЛ и сохранением компонентов антиоксидантной системы органа.

3. Целесообразно дальнейшее доклиническое изучение соединения 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила сукцинат с целью обоснования его применения на ранних стадиях токсического поражения печени у стареющих животных.

Список литературы

1. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэдрей У.С. *Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания.* / Под ред. акад. РАМН Мухина Н.А. Изд. Группа «Геотар-Медиа», 2011. 480 с.
2. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. *Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспективы.* Уфа, 2014. 182 с.
3. Черешнев В.А., Мышкин В.А., Еникеев Д.А. *Гепатопroteкция при химических воздействиях.* Москва-Уфа, 2012. 201 с.
4. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.Б., Малинин В.В. *Свободнорадикальное окисление и старение.* СПб.: Наука, 2003. 326 с.
5. Чернов В.Н., Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Еникеев Д.А. Влияние оксиметилурацила на перекисное окисление липидов и функционально-метаболические показатели печени при интоксикации старых крыс тетрахлорметаном. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2007; 4: 29-30.
6. Гонский Я.И., Корда М.М., Клищ И.Н. Влияние ацетилцистеина на антиоксидантную систему при экспериментальном токсическом поражении печени. *Фармакология и токсикология.* 1991; 54(5): 44-8.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.А., Колесников О.Л., Целикман В.А. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма.* Челябинск, 2000. 165 с.
8. Гаврилов В.Б., Гаврилов А.Р., Хмара Л.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов. *Лабораторное дело.* 1985; 2: 60-4.
9. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических мембранах. *Лабораторное дело.* 1985; 11: 678-80.
10. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.Н., Токарев В.В. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988; 1: 16-9.
11. Буробин В.А., Лихачева Н.В., Абгафорова Г.Е. Определение активности уробаниназы в сыворотке крови и ткани печени. Микрометод. *Лабораторное дело.* 1978; 11: 650-3.
12. Колб В.Г., Камышников В.С. *Клиническая биохимия.* Минск, 1976. 312 с.
13. Рубина Х.М., Романчук Д.А. Количественное определение SH-групп в цельной и депротеинизированной крови спек-

трофотометрическим методом. *Вопросы медицинской химии.* 1961; 7(6): 652-5.

14. Меркулов Г.А. *Курс патогистологической техники.* М.: Медицина, 1969.

15. Елькин А.И., Елизаров Д.П., Иванов В.Б., Терехин Г.А. Оценка антиоксидантных свойств соединений, обладающих выраженной антигипоксической и антиоксидантной активностью при интоксикации хлорированными углеводородами. *Токсикологический вестник.* 2003; 3: 19-24.

References

1. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Mehddrej U.S. *Diseases of the liver by Schiff. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases.* Akad. RAMN Mukhin N.A. eds. Moskva: Geotar-Media, 2011. (in Russian).
2. Myshkin V.A., Enikeev D.A. *Overcoming hepatotoxicity antioxidants: reality and prospects.* Ufa. 2014. (in Russian).
3. Chereshnev V.A., Myshkin V.A., Enikeev D.A. *Hepatoprotective under chemical influences.* Moskva-Ufa; 2012. (in Russian).
4. Havinson V.H., Barinov V.A., Arutjunjan A.B., Malinin V.V. *Free radical oxidation and aging.* St. Petersburg: Nauka, 2003. (in Russian).
5. Chernov V.N., Myshkin V.A., Ibatullina R.B., Enikeev D.A. Influence of oxymethyluracil on lipid peroxidation and functional-metabolic parameters of the liver during intoxication of old rats with carbon tetrachloride. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2007, 4: 29-30. (in Russian).
6. Gonskiy Ya.I., Korda M.M., Klishch I.N. The influence of acetylcysteine on the antioxidant system in experimental toxic liver injury. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1991; 54(5): 44-8. (in Russian).
7. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.A., Kolesnikov O.L., Tselikman V.A. *Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism.* Chelyabinsk, 2000. (in Russian).
8. Gavrilov V.B., Gavrilov A.R., Khmara L.F. The measurement of diene conjugates in blood plasma by UV absorption heptanoic and isopropanol extracts. *Laboratornoe delo.* 1985; 2: 60-4. (in Russian).
9. Chevari S., Chaba I., Sekey I. Role of superoxidisedismutase in the oxidation processes of cell and the method of its determination in biological membranes. *Laboratornoe delo.* 1985; 11: 678-80. (in Russian).
10. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova N.N., Tokarev V.V. Method of determination of catalase activity. *Laboratornoe delo.* 1988; 1: 16-9. (in Russian).
11. Burobin V.A., Likhacheva N.V., Abgaforova G.E. Determination of the activity of urokinase in serum and liver tissue. *Micromethod. Laboratornoe delo.* 1978; 11: 650-3. (in Russian).
12. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. *Clinical biochemistry. [Klinicheskaya biokhimiya].* Minsk, 1976. (in Russian).
13. Rubina Kh.M., Romanchuk D.A. Quantitative determination of SH groups in whole and protein-free blood using spectrophotometry. *Voprosy meditsinskoi khimii.* 1961; 7(6): 652-5. (in Russian).
14. Merkulov G.A. *Course of the histopathological techniques.* M.: Meditsina, 1969. (in Russian).
15. El'kin A.I., Elizarov D.P., Ivanov V.B., Terekhin G.A. Evaluation of the antitoxic properties of the compounds with pronounced antihypoxic and antioxidant activity during intoxication with chlorinated hydrocarbons. *Toksikologicheskii vestnik.* 2003; 3: 19-24. (in Russian).

Сведения об авторах:

Мышкин Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр.

Еникеев Дамир Ахметович, доктор мед. наук, профессор, зав. каф. патофизиологии, e-mail: enikeyev@mail.ru

Габдрахманова Инга Данировна врач-невролог, заочный аспирант

Срубиллин Дмитрий Витальевич, доцент, канд. мед. наук

Гимадиева Альфия Раисовна, канд. хим. наук, ст. научн. сотр.

Репина Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, руководитель отдела токсикологии

Information about authors:

Myshkin V.A., [http://orcid.org/0000-0002-](http://orcid.org/0000-0002-Enikeev D.A.)

Gabdrakhmanova I.D., [http://orcid.org/0000-0002-](http://orcid.org/0000-0002-Srubilin D.V.)

Gimadiev A.R., [http://orcid.org/0000-0002-](http://orcid.org/0000-0002-2995-310X-Repina E.F.)