

Влияние гепатопротекторного фитокомплекса на выраженность эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином

Е. В. Кузьмина¹✉, А. Г. Кощев², О. И. Василиади¹, М. П. Семенов¹, А. А. Абрамов¹

¹ Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный аграрный университет, Краснодар, Россия

✉ E-mail: niva1430@mail.ru

Аннотация. Цель – изучить влияние гепатопротекторного фитокомплекса на выраженность эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином. **Методы.** Исследования проводились на нелинейных крысах, сформированных в 3 группы ($n = 10$). Токсическое поражение печени у крыс I и II групп моделировали путем однократного внутрижелудочного введения гидразина в дозе 200 мг/кг массы тела. Сразу же после интоксикации и в последующие три недели в I группе применялся препарат «Фитосомин» – ежедневно перорально в виде болюсов в дозе 0,5 г/кг массы тела, II группа после интоксикации получала пустые злаковые болюсы, III группа была интактной. В динамике изучали степень эндогенной интоксикации по концентрации в крови животных молекул средней массы (МСМ) при $\lambda = 254$ и 280 нм. **Научная новизна.** Экспериментальным путем получены новые данные о фармакологических эффектах гепатопротекторного фитокомплекса, в состав которого входят лецитин, дигидрокверцетин, экстракты расторопши пятнистой, репешка обыкновенного и володушки золотистой. Впервые установлена эффективность препарата «Фитосомин» для снижения выраженности синдрома эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином. **Результаты.** Установлено, что индуцированная гидразином патология печени у лабораторных крыс сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации при более выраженном повышении в крови фракции МСМ 254 относительно МСМ 280. Применение «Фитосомина» приводит к ослаблению токсического действия гидразина как на печень, так и на организм животных в целом. Курсовое применение гепатопротекторного фитокомплекса повышает выживаемость крыс, улучшает их клиническое состояние и приводит к снижению концентрации МСМ в крови. Полученные результаты обозначили перспективы применения препарата «Фитосомин» в ветеринарной практике при поражениях печени, а также интоксикациях животных.

Ключевые слова: крысы, поражение печени, гидразин, кровь, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, гепатопротекторный фитокомплекс.

Для цитирования: Кузьмина Е. В., Кощев А. Г., Василиади О. И., Семенов М. П., Абрамов А. А. Влияние гепатопротекторного фитокомплекса на выраженность эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином // Аграрный вестник Урала. 2023. Т. 23, № 11. С. 44–51. DOI: 10.32417/1997-4868-2023-23-11-44-51.

Дата поступления статьи: 25.05.2023, **дата рецензирования:** 22.09.2023, **дата принятия:** 10.10.2023.

Influence of the hepatoprotective phytocomplex on the severity of endogenous intoxication in laboratory rats with experimental liver pathology induced by hydrazine

E. V. Kuzminova[✉], A. G. Koshchayev², O. I. Vasiliadi¹, M. P. Semenenko¹, A. A. Abramov¹
¹Krasnodar Scientific Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russia
²Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia
[✉]E-mail: niva1430@mail.ru

Abstract. The purpose is to study the influence of the hepatoprotective phytocomplex on the severity of endogenous intoxication in laboratory rats with experimental liver pathology caused by hydrazine. **Methods.** The studies were carried out on non-linear rats, formed into 3 groups ($n = 10$). Toxic damage to the liver in rats of groups 1 and 2 was modeled by a single intragastric administration of hydrazine at a dose of 200 mg/kg of body weight. Immediately after intoxication and for the next three weeks in 1st group, the drug fitosomin was used – daily orally in the form of boluses at a dose of 0.5 g/kg of body weight, 2nd group after intoxication received empty cereal boluses, 3rd group was intact. In dynamics, the degree of endogenous intoxication was studied by the concentration of medium mass molecules (MMM) in the blood of animals at $\lambda = 254$ and 280 nm. **Scientific novelty.** Experimentally new data on the pharmacological effects of the hepatoprotective phytocomplex was obtained, which includes lecithin, dihydroquercetin, extracts of milk thistle, agrimony and golden boletus. For the first time, the effectiveness of the drug fitosomin was determined to reduce the severity of the endogenous intoxication syndrome in laboratory rats with experimental liver pathology caused by hydrazine. **Results.** It has been determined that hydrazine-induced liver pathology in laboratory rats is accompanied by the development of endogenous intoxication syndrome with a more pronounced increase in the blood fraction of MMM 254 relative to MMM 280. The use of fitosomin leads to a weakening of the toxic effect of hydrazine both on the liver and on the body of animals as a whole. The course application of the hepatoprotective phytocomplex increases the survival rate of rats, improves their clinical condition and leads to a decrease in the concentration of MMM in the blood. The obtained results outlined the prospects for the use of the drug fitosomin in veterinary practice in case of liver damage, as well as intoxication of animals. **Keywords:** rats, liver damage, hydrazine, blood, endogenous intoxication, medium mass molecules, hepatoprotective phytocomplex.

For citation: Kuzminova E. V., Koshchayev A. G., Vasiliadi O. I., Semenenko M. P., Abramov A. A. Vliyaniye gepatoprotekturnogo fitokompleksa na vyrazhennost' endogennoy intoksikatsii u laboratornykh krysk pri eksperimental'noy patologii pecheni, vyzvanoy gidrazinom [Influence of the hepatoprotective phytocomplex on the severity of endogenous intoxication in laboratory rats with experimental liver pathology induced by hydrazine] // Agrarian Bulletin of the Urals. 2023. Vol. 23, No. 11. Pp. 44–51. DOI: 10.32417/1997-4868-2023-23-11-44-51. (In Russian.)

Date of paper submission: 25.05.2023, **date of review:** 22.09.2023, **date of acceptance:** 10.10.2023.

Постановка проблемы (Introduction)

В настоящее время разработка препаратов, обладающих гепатозащитным действием, относится к актуальным направлениям фармакологии. Это связано с тем, что болезни печени имеют широкое распространение, как у человека, так и у животных [1; 8].

Фармакологическая оценка новых препаратов включает изучение их активности в моделях на животных (в основном на лабораторных крысах и мышах) как обязательный элемент доклинических исследований. Тестирование *in vivo* позволяет выявить механизмы действия лекарственных средств при экспериментальных патологиях животных, определить первичный диапазон доз, дополнительные и/или побочные эффекты и др. [7].

При изучении фармакологических свойств гепатопротекторов распространение получила модель патологии печени у лабораторных животных, индуцированная гидразином.

Гидразин (N_2H_4 , диамид) – неорганическое вещество, представляющее собой бесцветную, чрезвычайно токсичную, сильно гигроскопичную жидкость, которая, попав в организм, вызывает отрав-

ление. Характерными проявлениями интоксикации гидразином является поражение печени, которое в основном связывают с генерацией в ней карбокатионов, алкильных радикалов и активных форм кислорода. На этом фоне развивается окислительный стресс, приводящий к нарушению состояния печени [2; 4; 12; 13].

При окислительном стрессе в организме происходит усиление распада биологических субстратов, что обуславливает накопление эндотоксических веществ и формирование синдрома эндогенной интоксикации, представляющего собой совокупность симптомов, характеризующихся повреждением клеточных структур вследствие накопления в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсинов. Это процесс, независимо от этиологического фактора приводящий к метаболическим и функциональным расстройствам. При лабораторных исследованиях биологических жидкостей в качестве молекулярных маркеров эндотоксикоза наиболее часто используют молекулы средней массы (МСМ), которые характеризуются молекулярной массой от 300 до 5000 Да [3; 6; 10; 14; 15].

В настоящее время в ассортименте гепатопротекторных лекарственных средств значительное место занимают фитопрепараты, для которых характерны структурное многообразие, полифункциональность действия и низкая токсичность. В ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» разработан липосомальный гепатопротекторный фитокомплекс, получивший название «Фитосомин», в состав которого входят дигидрокверцетин, экстракты расторопши пятнистой, репешка обыкновенного и володушки золотистой. В качестве многофункциональной фосфолипидной платформы использован соевый лецитин [5]. Учитывая, что все действующие вещества «Фитосомина» обладают гепатопротекторной и антиоксидантной активностью, оценка его фармакологических свойств, в том числе влияние на выраженность эндогенной интоксикации в организме лабораторных животных, проведена при модельном поражении печени крыс гидразином.

Цель работы – изучить влияние гепатопротекторного фитокомплекса на выраженность эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином.

Задачи исследования: воспроизвести токсическое поражение печени у лабораторных крыс; изучить влияние «Фитосомина» на клиническое состояние, выживаемость, динамику массу тела, маркеры эндогенной интоксикации животных при поражении печени.

Методология и методы исследования (Methods)

Исследования проводились на 30 нелинейных крысах со средней массой тела $206,9 \pm 1,24$ г, которых по принципу парных аналогов сформировали в 3 группы по 10 особей в каждой (I – опытная, II – контрольная, III – интактная). Перед началом опыта все животные находились на карантине в течение 14 дней. Эксперименты проведены с соблюдением правил, предусмотренных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых с экспериментальной и научной целью.

Токсическое поражение печени у крыс I и II групп моделировали путем однократного внутрижелудочного введения гидразина в дозе 200 мг/кг массы тела (для каждой особи произведен индивидуальный расчет дозы токсиканта). Животных за сутки до введения гидразина не кормили, а сразу же после интоксикации и в последующие три недели в I опытной группе был применен препарат «Фитосомин» – ежедневно перорально в виде болюсов в дозе 0,5 г/кг массы тела, II группа после интоксикации получала пустые злаковые болюсы, III группа была интактной (состоявшей из здоровых крыс, не подвергавшихся каким-либо экспериментальным воздействиям). Болюсы задавались натошак, и их полная поедаемость контролировалась индивиду-

ально по каждой крысе. После введения гидразина ежедневно регистрировали клиническое состояние грызунов, летальность, в динамике определяли массу тела (взвешивание проводилось в начале опыта, затем на 5-е, 10-е, 15-е и на 21-е сутки). У пяти крыс из каждой группы на 10-е и 21-е сутки опыта осуществляли забор крови для лабораторных исследований. Павшие крысы подвергались патологоанатомическому вскрытию, а по завершении эксперимента после эвтаназии у пяти крыс из опытной и контрольной групп проводилась макроскопическая оценка состояния печени.

Уровень эндогенной интоксикации изучали после осаждения белков сыворотки крови раствором трихлоруксусной кислоты с последующим определением спектральных характеристик супернатанта в диапазоне $\lambda = 254$ нм (МСМ 254) и $\lambda = 280$ нм (МСМ 280). Для регистрации оптической плотности использовали спектрофотометр «Эковью УФ-1100».

Обработку полученных цифровых данных проводили с помощью статистического программного пакета STADIA.

Результаты (Results)

По результатам проведенных исследований установлено, что клинически проявляемое ухудшение состояния крыс начиналось в течение 1–1,5 ч после введения гидразина и характеризовалось общим угнетением, бледностью слизистых оболочек, одышкой, снижением аппетита, слабым реагированием на внешние раздражители (свет и шум). В опытной группе примерно через 12 ч у крыс начиналось ослабление признаков интоксикации, а симптоматика токсикоза исчезла на 3–5-е сутки. У животных контрольной группы клинические признаки интоксикации усиливались до пятого дня опыта с последующим ослаблением проявлений токсикоза на 10–14-й день экспериментального периода.

В течение первых суток после введения гидразина произошла гибель двух крыс из II группы. В дальнейшем выбытие контрольных животных регистрировалась до 5-го дня опыта (за этот период пало еще три крысы), в целом сохранность по этой группе за период исследований составила 50 %. Применение гепатопротекторного фитокомплекса крысам при интоксикации гидразином обеспечило стопроцентную выживаемость грызунов в I опытной группе.

При патологоанатомическом вскрытии павших крыс установлено, что печень у них дряблой консистенции, капсула истончена, визуализируются патологические изменения, характеризующиеся песочным цветом органа, участками кровоизлияния на капсуле и очаговыми просветлениями паренхимы, характерными для некроза.

Проведенная в конце эксперимента макроскопическая оценка состояния печени животных показала, что в группе с применением «Фитосомина»

на» патологические изменения не выявлены, а у контрольных крыс цвет печени был светло-коричневый, консистенция дряблая, видны небольшие участки кровоизлияний на капсуле.

Гравиметрическими исследованиями установлено, что после введения гидразина у крыс из опытной и контрольной групп отмечалась отрицательная динамика показателей массы тела, при снижении к 5-му дню опыта в I группе – на 4,6 %, во II группе – на 6,9 % (рис. 1).

В последующие периоды животные I опытной группы стали набирать вес, и к 10-му дню опыта масса их тела стала больше первоначальных значений на 5 %, а к 21-му – на 9 % ($p \leq 0,05$). В контрольной группе продолжала регистрироваться отрицательная динамика массы тела, которая на 21-й день исследований в процентном отношении была ниже исходных значений на 9,2 %. В интактной группе масса тела крыс увеличилась на 5,8 % относительно фоновых данных.

Исследование маркеров эндогенной интоксикации показало увеличение концентрации МСМ в крови крыс при экспериментальном поражении печени гидразином (рис. 2). Так, на 10-е сутки от начала моделирования интоксикационного поражения печени в крови крыс I и II групп содержание МСМ 254 в сравнении с аналогичными показателями интактных животных возросло соответственно по группам в 1,38 раза ($p \leq 0,01$) и 1,65 раза ($p \leq 0,001$), а МСМ 280 – на 23,7 % ($p \leq 0,05$) и 50,8 % ($p \leq 0,01$). К 21-м суткам разница составила по МСМ 254 – 15,1 % ($p \leq 0,05$) и 50,2 % ($p \leq 0,001$), а по МСМ 280 – 9,1 и 26,9 % ($p \leq 0,05$).

В результате курсового применения препарата «Фитосомин» степень эндогенной интоксикации в организме крыс уменьшалась, что подтверждалось снижением уровня МСМ в крови животных I опытной группы относительно данных II контрольной при разнице на 10-е сутки по МСМ 254 – 16,4 % ($p \leq 0,05$) и МСМ 280 – 18 % ($p \leq 0,01$), а на 21-е сутки по МСМ 254 – 23,3 % ($p \leq 0,001$) и МСМ 280 – 14,1 % ($p \leq 0,51$).

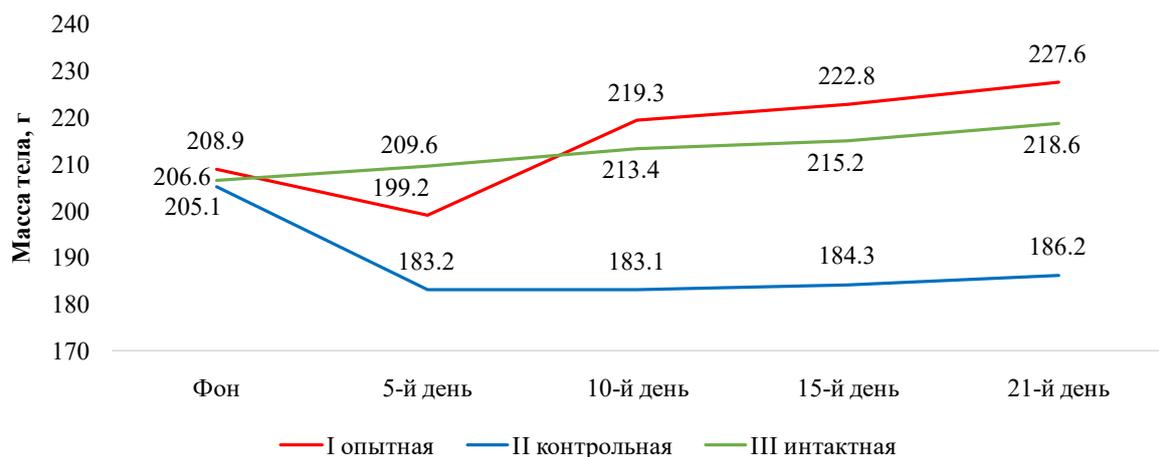


Рис. 1. Влияние препарата «Фитосомин» на динамику массы тела крыс при экспериментальном поражении гидразином

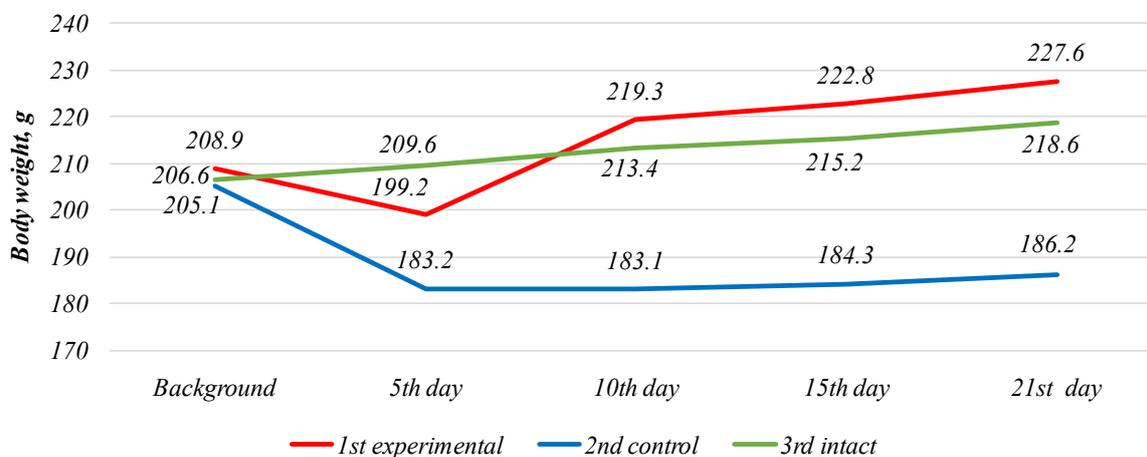


Fig. 1. Influence of "Fitosomin" on dynamics of body weight of rats with experimental liver damage by hydrazine

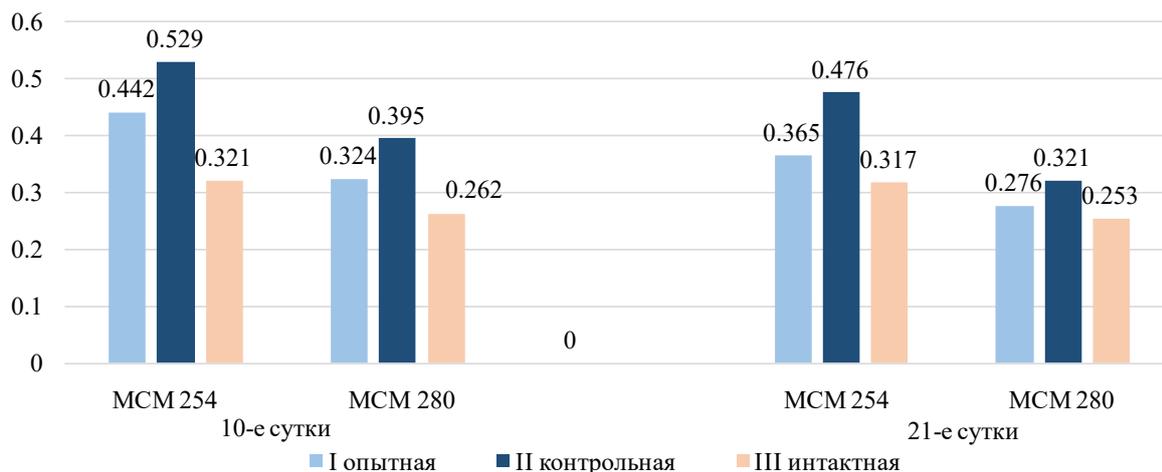


Рис. 2. Влияние препарата «Фитосомин» на концентрацию МСМ (усл. ед.) в крови крыс при экспериментальном поражении печени гидразином

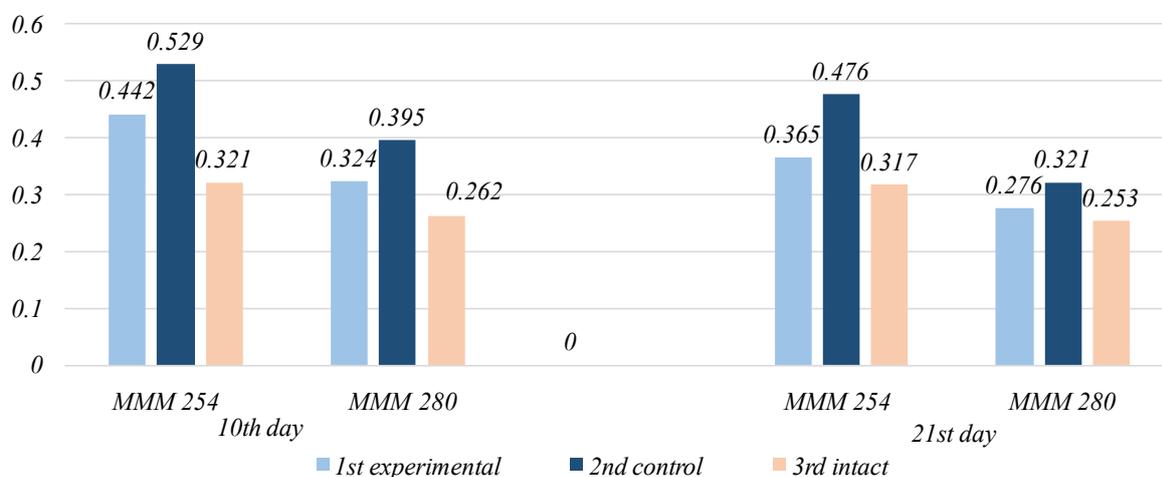


Fig. 2. Influence of fitosomin on the concentration of MMM (conventional units) in the blood of rats with experimental liver damage by hydrazine

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в условиях воспроизведения гидразиновой интоксикации в организме лабораторных животных формируется синдром эндогенной интоксикации, обусловленный накоплением токсических продуктов метаболизма на фоне снижения функционального состояния печени. Маркерами наличия и выраженности синдрома эндогенной интоксикации в организме являются МСМ, основную часть которых составляют пептиды, гликопептиды, продукты деградации фибриногена, альбумина, тромбина, фрагменты коллагена, другие вещества белковой природы, а также производные липидов, фосфолипидов и т. п. В норме МСМ – это обычные продукты жизнедеятельности организма, а в избыточных концентрациях они не только являются маркерами интоксикаций различного генеза, но и сами осуществляют токсическое воздействие на основные гомеостатические системы [9; 11].

Проведенные исследования показывают, что при моделировании интоксикационного поражения

печени в крови крыс более выражено повышается фракция МСМ 254, которая представлена олигопептидами, фрагментами нуклеиновых кислот, высших жирных кислот, триглицеридов, холестерина и др., что свидетельствует о нарушении структуры мембран гепатоцитов. Повышение фракции МСМ 280, компонентами которой могут быть пуриновые основания, мочевая кислота, ароматические аминокислоты и др., происходит менее значимо. В целом увеличение содержания МСМ указывает на усиление катаболических процессов, нарушение структуры мембран гепатоцитов и угнетение детоксицирующих функций печени у лабораторных животных в результате воздействия гидразина.

Применение препарата «Фитосомин» крысам приводит к ослаблению токсического действия гидразина как на печень, так и на организм в целом. Курсовое применение гепатопротекторного фитоконплекса повышает выживаемость, улучшает клиническое состояние, уменьшает выраженность патологических изменений в гепатобилиарной системе и снижает концентрацию МСМ в крови лабо-

раторных животных. Полученные результаты обозначают перспективы применения препарата «Фитосомин» в ветеринарной практике при поражениях печени, а также общих интоксикациях организма животных.

Благодарности (Acknowledgements)

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-26-20074 (<https://rscf.ru/project/22-26-20074>) и гранта Кубанского научного фонда.

Библиографический список

1. Алехин Ю. Н., Понамарев В. С., Попова О. С. Патогенетические основы сочетанного применения лекарственных препаратов групп гепатопротекторов и фитосорбентов // *Международный вестник ветеринарии*. 2022. № 2. С. 47–52. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.47.
2. Антушевич А. Е., Башарин В. А., Рейнюк В. Л., Бугаев П. А. Эффективность инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и пиридоксина гидрохлорида при остром отравлении несимметричным диметилгидразином // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018. № 1 (61). С. 164–167.
3. Барсукова М. А., Дмитриев Л. С., Якубенко Е. Д., Хомутов Е. В. Оптимизация режима осаждения белков при определении молекул средней массы как маркера эндогенной интоксикации // *Университетская клиника*. 2021. № 1 (38). С. 46–53. DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).656.
4. Бугаев П. А., Антушевич А. Е., Рейнюк В. Л., Башарин В. А. Гидразин и его производные: токсикологическая характеристика // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. С. 31–44.
5. Василиади О. И., Кузьминова Е. В., Долгов Е. П. Влияние фитогепатопротекторного комплекса на клинические симптомы и гематологические показатели крыс в условиях гидразиновой интоксикации // *Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии*. 2022. Т. 11. № 1. С. 263–267. DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-65.
6. Власов А. П., Болотских В. А., Шейранов Н. С. [и др.] Оксидативный стресс и активизация фосфолипаз – факторы прогрессирования эндогенной интоксикации // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 4. С. 3–12.
7. Гомзикова М. О., Маланьева А. Г., Сираева З. Ю. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных: учеб. Пособие. Казань: ИД «МеДДоК», 2021. 124 с.
8. Кузьминова Е. В., Абрамов А. А., Кощаев А. Г. [и др.] Новые подходы к лабораторной диагностике состояния печени у крупного рогатого скота // *Аграрная наука*. 2023. № 1. С. 22–26. DOI: 10.32634/0869-8155-2023-366-1-22-26.
9. Пашина Е. В., Золотавина М. Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 6. С. 200–210.
10. Соломаха А. А., Власов А. П., Горбаченко В. И. Амбулаторная диагностика эндогенной интоксикации в хирургии // *Амбулаторная хирургия*. 2022. Т. 19. № 1. С. 140–145. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1.
11. Kondratyuk M. O., Sorokopud O. O., Stril'chuk L. M. et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome // *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72 (4). Pp. 527–531.
12. Mohi-Ud-Din R., Mir R. H., Sawhney G. et al. Possible Pathways of Hepatotoxicity Caused by Chemical Agents // *Current drug metabolism*. 2019. Vol. 20 (11). Pp. 867–879. DOI: 10.2174/1389200220666191105121653.
13. Nguyen H. N., Chenoweth J. A., Bebartha V. S. et al. The Toxicity, Pathophysiology, and Treatment of Acute Hydrazine Propellant Exposure: A Systematic Review // *Military medicine*. 2021. Vol. 186 (3-4). Pp. e319–e326. DOI: 10.1093/milmed/usaa429.
14. Vlasov A. P., Kamkina O. V., Trofimov V. A. et al. Metabolic Restructuring in the Liver under Conditions of Endogenous Intoxication // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017. Vol. 163 (3). Pp. 317–320. DOI: 10.1007/s10517-017-3793-z.
15. Zakaria Z. A., Kamisan F. H., Omar M. H. et al. Methanol extract of *Dicranopteris linearis* L. leaves impedes acetaminophen-induced liver intoxication partly by enhancing the endogenous antioxidant system // *BMC complementary and alternative medicine*. 2017. Vol. 17 (1). Pp. 271–285. DOI: 10.1186/s12906-017-1781-5.

Об авторах:

Елена Васильевна Кузьминова¹, доктор ветеринарных наук, доцент, главный научный сотрудник отдела фармакологии, ORCID 0000-0003-4744-0823, AuthorID 359696; +7 918 419-83-69, niva1430@mail.ru

Андрей Георгиевич Кощаев², доктор биологических наук, профессор РАН, академик РАН, профессор кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики, проректор по научной работе, ORCID 0000-0002-3904-2860, AuthorID 138537; +7 989 288-27-48, kagbio@mail.ru

Ольга Игоревна Василиади¹, младший научный сотрудник отдела фармакологии, ORCID 0000-0002-7622-8154, AuthorID 1088796; +7 918 447-22-94, vasiliadiolga22@gmail.com

Марина Петровна Семененко¹, доктор ветеринарных наук, доцент, заведующая отделом фармакологии, ORCID 0000-0001-8266-5900, AuthorID 178663; +7 918 461-26-63, sever291@mail.ru

Андрей Андреевич Абрамов¹, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела фармакологии, ORCID 0000-0002-5839-1281, AuthorID 885126; +7 902 406-15-27, abramov1527@mail.ru

¹ Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный аграрный университет, Краснодар, Россия

References

1. Alekhin Yu. N., Ponamarev V. S., Popova O. S. Patogeneticheskie osnovy sochetannogo primeneniya lekarstvennykh preparatov grupp gepatoprotektorov i fitosorbentov [Pathogenetic bases of the combined use of drugs from the groups of hepatoprotectors and phytosorbents] // International Journal of Veterinary Medicine. 2022. No. 2. Pp. 47–52. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.47. (In Russian.)
2. Antushevich A. E., Basharin V. A., Reynyuk V. L., Bugaev P. A. Effektivnost' inozina glitsil-tsisteinil-glutamata dinatriya i piridoksina gidrokhlorida pri ostrom otravlenii nesimmetrichnym dimetilgidrazinom [Efficiency of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium and pyridoxine in acute poisoning by unsymmetrical dimethylhydrazine] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018. No. 1 (61). Pp. 164–167. (In Russian.)
3. Barsukova M. A., Dmitriev L. S., Yakubenko E. D., Khomutov E. V. Optimizatsiya rezhima osazhdeniya belkov pri opredelenii molekul sredney massy kak markera endogennoy intoksikatsii [Optimization of the protein deposition regime in determining average mass molecules as a marker of endogenous intoxication] // Universitetskaya klinika. 2021. No. 1 (38). Pp. 46–53. DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).656. (In Russian.)
4. Bugaev P. A., Antushevich A. E., Reynyuk V. L., Basharin V. A. Gidrazin i ego proizvodnye: toksikologicheskaya kharakteristika [Hydrazine and its derivatives: toxicological characteristics] // Modern Problems of Science and Education. 2017. No. 4. Pp. 31–44. (In Russian.)
5. Vasiliadi O. I., Kuz'minova E. V., Dolgov E. P. Vliyanie fitogepatoprotekornogo kompleksa na klinicheskie simptomy i gematologicheskie pokazateli krysa v usloviyakh gidrazinovoy intoksikatsii [Influence of the phytohepatoprotective complex on clinical symptoms and hematological indicators of rats under the conditions of hydrazine intoxication] // Sbornik nauchnykh trudov Krasnodarskogo nauchnogo tsentra po zootekhnii i veterinarii. 2022. Vol. 11. No. 1. Pp. 263–267. DOI: 10.48612/sbornik-2022-1-65. (In Russian.)
6. Vlasov A. P., Bolotskikh V. A., Sheyranov N. S. et al. Oksidativnyy stress i aktivizatsiya fosfolipaz – faktory progressirovaniya endogennoy intoksikatsii [Oxidative stress and activation of phospholipases as factors in the progression of endogenous intoxication] // Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 4. Pp. 3–12. (In Russian.)
7. Gomzikova M. O., Malan'eva A. G., Siraeva Z. Yu. Osnovy provedeniya biomeditsinskikh issledovaniy na laboratornykh zhivotnykh: ucheb. posobie [Fundamentals of biomedical research on laboratory animals: tutorial]. Kazan: ID "MeDDoK", 2021. 124 p. (In Russian.)
8. Kuz'minova E. V., Abramov A. A., Koshchayev A. G. et al. Novye podkhody k laboratornoy diagnostike sostoyaniya pecheni u krupnogo rogatogo skota [New approaches to laboratory diagnosis of liver condition in cattle] // Agrarian science. 2023. No. 1. Pp. 22–26. DOI: 10.32634/0869-8155-2023-366-1-22-26. (In Russian.)
9. Pashina E. V., Zolotavina M. L. Kompleks biokhimicheskikh pokazateley v otsenke formirovaniya stadiy endogennoy intoksikatsii v kletke [A complex of biochemical indicators in assessing the formation of stages of endogenous intoxication in a cell] // Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 6. Pp. 200–210. (In Russian.)
10. Solomakha A. A., Vlasov A. P., Gorbachenko V. I. Ambulatoynaya diagnostika endogennoy intoksikatsii v khirurgii [Outpatient diagnosis of endogenous intoxication in surgery] // Ambulatory Surgery (Russia). 2022. Vol. 19. No. 1. Pp. 140–145. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1. (In Russian.)
11. Kondratyuk M. O., Sorokopud O. O., Stril'chuk L. M. et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome // Wiadomości Lekarskie. 2019. Vol. 72 (4). Pp. 527–531.
12. Mohi-Ud-Din R., Mir R. H., Sawhney G. et al. Possible Pathways of Hepatotoxicity Caused by Chemical Agents // Current drug metabolism. 2019. Vol. 20 (11). Pp. 867–879. DOI: 10.2174/1389200220666191105121653.
13. Nguyen H. N., Chenoweth J. A., Bebartha V. S. et al. The Toxicity, Pathophysiology, and Treatment of Acute Hydrazine Propellant Exposure: A Systematic Review // Military medicine. 2021. Vol. 186 (3-4). Pp. e319–e326. DOI: 10.1093/milmed/usaa429.
14. Vlasov A. P., Kamkina O. V., Trofimov V. A. et al. Metabolic Restructuring in the Liver under Conditions of Endogenous Intoxication // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 163 (3). Pp. 317–320. DOI: 10.1007/s10517-017-3793-z.

15. Zakaria Z. A., Kamisan F. H., Omar M. H. et al. Methanol extract of *Dicranopteris linearis* L. leaves impedes acetaminophen-induced liver intoxication partly by enhancing the endogenous antioxidant system // BMC complementary and alternative medicine. 2017. Vol. 17 (1). Pp. 271–285. DOI: 10.1186/s12906-017-1781-5.

Authors' information:

Elena V. Kuzminova¹, doctor of veterinary sciences, associate professor, chief researcher of the pharmacology department, ORCID 0000-0003-4744-0823, AuthorID 359696; +7 918 419-83-69, niva1430@mail.ru

Andrey G. Koshchaev², doctor of biological sciences, professor of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences, professor of the department of biotechnology, biochemistry and biophysics, vice-rector for research, ORCID 0000-0002-3904-2860, AuthorID 138537; +7 989 288-27-48, kagbio@mail.ru

Olga I. Vasiliadi¹, junior researcher of the pharmacology department, ORCID 0000-0002-7622-8154, AuthorID 1088796; +7 918 447-22-94, vasiliadiolga22@gmail.com

Marina P. Semenenko¹, doctor of veterinary sciences, associate professor, head of the pharmacology department, ORCID 0000-0001-8266-5900, AuthorID 178663; +7 918 461-26-63, sever291@mail.ru

Andrey A. Abramov¹, candidate of veterinary sciences, senior researcher of the pharmacology department, ORCID 0000-0002-5839-1281, AuthorID 885126; +7 902 406-15-27, abramov1527@mail.ru

¹ Krasnodar Scientific Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russia

² Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia