

Горохова Л.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.¹, Гостяева Е.П.¹, Жукова А.Г.^{1,2}

Экспериментальные исследования метаболического ответа организма на субхроническую интоксикацию диацетилгуанином

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Аминосодержащие гетероциклические соединения широко применяются в химико-фармацевтическом производстве. Особое место среди них занимают производные гуанина, обладающие антивирусным, противогрибковым и цитопротекторным биологическим действием. Так, диацетилгуанин используется как исходное сырьё в синтезе противовирусного препарата «Ацикловир», а также широко применяемого в комплексной терапии лейкозов противоопухолевого препарата «Тиогуанин». Мерой предупреждения профессиональных интоксикаций при синтезе является знание ответной реакции организма на использование химических соединений.

Цель исследования — изучить особенности метаболического ответа организма на субхроническую интоксикацию диацетилгуанином в эксперименте.

Материалы и методы. Исследовали N^2 , $N^{(7)}$ -диацетилгуанин — органическое соединение ряда азотсодержащих гетероциклов. Ответную реакцию организма на субхроническую интоксикацию диацетилгуанином изучали на белых крысах-самцах. Состояние животных оценивали по интегральным параметрам, показателям периферической крови и биохимическому анализу сыворотки крови. Обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 10.0.

Результаты. В субхроническом эксперименте выявлено токсическое воздействие на гепатоциты: увеличена активность АсАТ, АлАТ, повышены общий билирубин, холестерин, снижен общий белок в сыворотке крови. Увеличена активность α -амилазы, что свидетельствует о развивающемся воспалении поджелудочной железы. В периферической крови отмечен лейкоцитоз за счёт сегментоядерных нейтрофилов при умеренно выраженных лимфопении и эозинофилии. Неблагоприятные последствия введения диацетилгуанина у животных экспериментальной группы проявились в нарушении базовых физиологических и, как следствие, поведенческих реакций: повышены показатели, характеризующие способность нервной системы суммировать подпороговые импульсы, отмечено достоверное снижение температуры тела на 3,2–3,3 °С, отмечена гипокинезия. Данные электрокардиографического обследования показали нарушение атриовентрикулярной проводимости и замедление прохождения возбуждения по желудочкам.

Ограничения исследования. Опыты *in vivo* проведены в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, что ограничивает их количество согласно этическим требованиям.

Заключение. Эксперимент показал, что субхроническое поступление в организм диацетилгуанина может повысить степень риска развития профессиональной патологии, в первую очередь гепатобилиарной системы. При этом даже малые дозы ксенобиотика при воздействии в течение длительного времени могут вызвать клинически значимые поражения печени. Выявлен высокоинформативный комплекс биохимических показателей, корректно отражающих признаки нарушений состояния организма при контакте с N^2 , $N^{(7)}$ -диацетилгуанином: повышение активности АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови в сочетании с повышением концентрации мочевины и билирубина, нейтрофильный лейкоцитоз при относительной лимфопении периферической крови.

Ключевые слова: диацетилгуанин; субхроническая интоксикация; биохимический профиль сыворотки крови; экспериментальные исследования

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КППЗ» (протокол заседания № 4, § 2, от 18.11.2021 г.). Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.).

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Гостяева Е.П., Жукова А.Г. Экспериментальные исследования метаболического ответа организма на субхроническую интоксикацию диацетилгуанином. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 476–482. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-476-482> <https://elibrary.ru/tlhxki>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, e-mail: ponomarikova@mail.ru

Участие авторов: Горохова Л.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Михайлова Н.Н. — написание текста, редактирование; Гостяева Е.П. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Жукова А.Г. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 27.12.2024 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 30.04.2025

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova¹, Ekaterina P. Gostyaeva¹, Anna G. Zhukova^{1,2}

Experimental studies of the metabolic response of the organism to subchronic intoxication with diacetylguanine

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Amine-containing heterocyclic compounds are increasingly used in chemical and pharmaceutical production. A special place among them is occupied by the substances of the guanine derivative group, which have antiviral, antifungal, and cytoprotective biological effects. Thus, diacetylguanine is the starting raw material for the synthesis of the anti-tumor Thioguanine drug widely used in the complex leukemia therapy. A preventive measure on the risk avoidance of developing occupational intoxications during synthesis is knowledge of the body's response to the use of chemical compounds.

The aim of the study. To investigate the features of the body metabolic response to sub-chronic intoxication with diacetylguanine in an experiment.

Materials and methods. We investigated N², N⁹⁽⁷⁾-diacetylguanine, an organic compound of a number of nitrogen-containing heterocycles. The body response to sub-chronic intoxication with diacetylguanine was studied on white male rats. The state of the animals was assessed by integral parameters, indices of peripheral blood and biochemical analysis of blood serum. The obtained results were processed using the Statistic 10.0 software.

Results. In the subchronic experiment, a toxic effect on hepatocytes was revealed: increased activity of AST, ALT, elevated total bilirubin, cholesterol, decreased total protein in the blood serum. Increased activity of α -amylase, indicating developing inflammation of the pancreas. Leukocytosis due to segmented neutrophils with relative lymphopenia and eosinophilia was noted in the peripheral blood. Adverse effects of diacetylguanine administration manifested themselves in disruption of basic physiological and, as a consequence, behavioural responses of the body: increased indices characterizing the ability of the nervous system to summarize subthreshold impulses, a reliable decrease in body temperature by 3.2–3.3 °C was noted and hypokinesia was detected in experimental animals. Electrocardiographic examination data revealed impaired atrio-ventricular conduction and slower excitation transmission through the ventricles.

Limitations. In vivo experiments conducted in accordance with the directive documents on the protection of experimental animals limit their number related to the ethical requirements for in vivo experiments.

Conclusion. The conducted experiment showed subchronic intake of diacetylguanine into the body to be a risk factor for the development of pathology, primarily of the hepatobiliary system. At the same time, clinically significant liver damage can be provoked even by small doses of the xenobiotic when entering the body over a long period. The experiment revealed a highly informative complex of biochemical indicators that correctly reflect signs of disturbances in the body's condition upon contact with N², N⁹⁽⁷⁾-diacetylguanine, including: increased activity of ALT, AST, and alkaline phosphatase in the blood serum in combination with an increase in the concentration of urea and bilirubin, neutrophilic leukocytosis with relative lymphopenia in the peripheral blood.

Keywords: diacetylguanine; sub-chronic intoxication; biochemical profile of blood serum; experimental studies

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (Protocol of the Meeting No. 4 § 2 from 18.11.2021). The maintenance, feeding and withdrawal of animals from the experiment were carried out in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123, Strasbourg, 18.03.1986).

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Gostyaeva E.P., Zhukova A.G. Experimental studies of the metabolic response of the organism to subchronic intoxication with diacetylguanine. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 476–482. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-476-482> <https://elibrary.ru/tlhxki> (In Russ.)

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, e-mail: ponomarikova@mail.ru

Contribution: Gorokhova L.G. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing the text; Mikhailova N.N. — writing the text, editing; Gostyaeva E.P. — collection and processing of material, statistical processing; Zhukova A.G. — collection and processing of material, statistical processing, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: December 27, 2024 / Accepted: March 26, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

Важнейшая задача прикладной гигиены — постоянный контроль состояния здоровья работающих, в том числе в сфере химического производства. Среди огромного количества синтезированных соединений в настоящее время не более 15–20% детально рассмотрены с позиций токсикологии [1, 2]. Аминосодержащие гетероциклические соединения находят широкое применение в различных отраслях химической промышленности. Среди множества химических веществ, применяемых в химико-фармацевтическом синтезе, особую группу составляют производные гуанина. У многих из них обнаружен высокий уровень биологической активности — антивирусное, противогрибковое, цитопротекторное действие. Так, ациклогуанозин и тетраацетилрибоза являются сырьём для получения противовирусных препаратов («Ацикловир», «Зовиракс», «Виразол», «Рибовирин»), которые нарушают синтез ДНК вирусов, ингибируя вирусную ДНК-полимеразу [3–5]. Синтезированный нуклеозидный аналог препарата «Ацикловир», 9-[2-окси-1-(оксиметил)этокси]метилгуанин, в опытах *in vitro* показал большую эффективность в отношении цитомегаловируса человека, чем

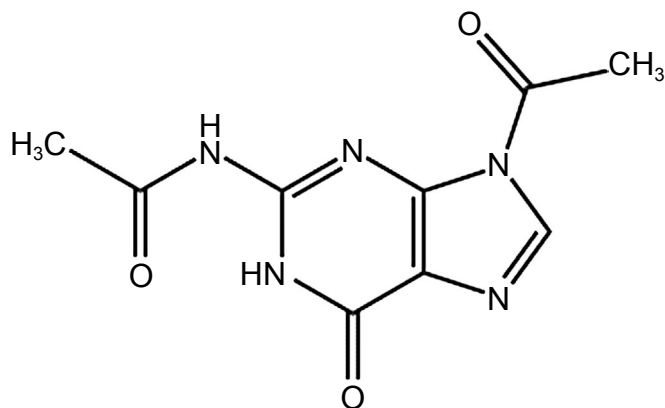
все предыдущие [6]. Среди изученных природных производных гуанина выявлены соединения, которые оказывают PARP-ингибиторное и цитопротекторное действие при окислительном стрессе на модели повреждения кардиомиоцитов [7]. При производстве противовирусного препарата «Ацикловир» и противоопухолевого препарата «Тиогуанин» используют в качестве первичного сырья гуаниновый нуклеотид — N², N⁹⁽⁷⁾-диацетилгуанин (ДАГ) [4, 8].

В условиях расширения перечня используемых соединений актуальна оценка ответной реакции организма на воздействие в условиях промышленного синтеза, так как, несмотря на постоянную модернизацию химико-фармацевтического производства, производственные процессы и операционные схемы не всегда могут обеспечить полное выполнение санитарно-гигиенических требований по снижению риска вредных производственных воздействий на организм трудящихся [9, 10]. Поэтому изучение ключевых метаболических реакций при продолжительном воздействии — важнейшая мера предупреждения и снижения риска развития профессиональных интоксикаций и условие установления гигиенических нормативов [11–13].

Цель исследования — изучить в эксперименте особенности метаболического ответа организма на субхроническую интоксикацию диацетилгуанином.

Материалы и методы

N^2 , $N^{9(7)}$ -диацетилгуанин — органическое соединение ряда азотсодержащих гетероциклов, полупродукт синтеза препарата «Ацикловир». Представляет собой кристаллический порошок светло-коричневого цвета, нерастворимый в воде, труднорастворимый в этаноле и ацетоне, хорошо растворимый в диметилсульфоксиде, диметилформамиде. Структурная формула:



Необходимость субхронического эксперимента определялась отсутствием сведений о характере токсического действия ДАГ на организм. Исследования проводили на белых крысах-самцах линии Wistar. Все животные были получены из питомника «Вектор» (п. Кольцово). Животных содержали и выводили из эксперимента в соответствии с требованиями приказа Минздрава России «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.) и Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996). Процедуры изучения токсических характеристик вещества соответствовали «Методическим указаниям к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163—80).

Токсичность ДАГ изучали при пероральном способе введения вещества в повторных экспериментах согласно методическим указаниям МУ 2163—80. В предварительных исследованиях по определению параметров острой токсичности была определена средняя смертельная доза для ДАГ при внутрижелудочном поступлении, которая составила для крыс-самцов 8450 мг/кг. Продолжительность введения веществ в субхроническом эксперименте — один месяц с перерывами на выходные дни. Изучаемое вещество вводили внутрижелудочно металлическим зондом в дозе 0,1 DL₅₀ в виде 20%-й масляной взвеси пять дней в неделю, один раз в день. Контрольные животные получали масло внутрижелудочно в соответствующих дозах. Внешний осмотр каждого животного проводили в течение первого часа после введения препарата и каждые 10 дней. Животных еженедельно взвешивали и визуально в отдельных клетках ежедневно отмечали отклонения в потреблении корма и воды. При анализе влияния ДАГ на физиологический и биохимический статус подопытных животных использовали результаты обследования интегральных параметров, показателей клинических и биохимических анализов крови [14, 15].

Степень и характер воздействия вещества на общее состояние животных оценивали по динамике массы тела, базальной температуре, которую измеряли электротермометром ТПЭМ-1, оценивали двигательную активность и величину суммационно-порогового показателя (СПП). В конце опыта снимали показатели ЭКГ во втором стандартном отведении [16].

Забор крови у крыс выполняли из хвостовой вены через две и четыре недели эксперимента. Состояние оценивали согласно общепринятым клиническим параметрам периферической крови: количеству эритроцитов и лейкоцитов, уровню гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Для определения содержания гемоглобина использовали стандартный цианметгемоглобиновый фотометрический метод [17]. Подсчёт количества эритроцитов и лейкоцитов проводили пробирочным методом в камере Горяева. Число эритроцитов и лейкоцитов рассчитывали по стандартным формулам [18].

Стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» определяли биохимические показатели сыворотки крови: активность аспартатамино-трансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы, α -амилазы; концентрацию общего белка, холестерина, глюкозы, мочевины, общего билирубина.

Таблица 1 / Table 1

Динамика интегральных показателей крыс при субхроническом внутрижелудочном введении диацетилгуанина, $M \pm m$

Trend in integral indices in rats under sub-chronic intragastric administration of diacetylguanine, $M \pm m$

Показатель Parameter	Группа животных (численность) Group of animals (number)	Срок обследования / Examination period	
		14-е сутки / 14 th day	28-е сутки / 28 th day
Масса тела, г Body weight, g	Опыт / Experiment ($n = 10$)	168.0 $\pm$ 6.480**	157.8 $\pm$ 6.395***
	Контроль / Control ($n = 10$)	188.0 $\pm$ 4.844	227.0 $\pm$ 6.686
Суммационно-пороговый показатель, В Summation-threshold index, V	Опыт / Experiment ($n = 10$)	6.2 $\pm$ 0.33***	6.8 $\pm$ 0.42***
	Контроль / Control ($n = 10$)	4.8 $\pm$ 0.02	5.2 $\pm$ 0.02
Ректальная температура, °C Rectal temperature, °C	Опыт / Experiment ($n = 10$)	35.3 $\pm$ 0.491***	35.1 $\pm$ 0.08***
	Контроль / Control ($n = 10$)	38.5 $\pm$ 0.08	38.4 $\pm$ 0.08
Горизонтальная двигательная активность Horizontal locomotor activity	Опыт / Experiment ($n = 10$)	0.8 $\pm$ 0.51***	0.7 $\pm$ 0.52*
	Контроль / Control ($n = 10$)	5.7 $\pm$ 0.63	4.6 $\pm$ 1.42
Вертикальная двигательная активность Vertical locomotor activity	Опыт / Experiment ($n = 10$)	0.7 $\pm$ 0.52***	0.6 $\pm$ 0.43***
	Контроль / Control ($n = 10$)	6.9 $\pm$ 0.72	4.8 $\pm$ 0.52
Интегральный показатель активности Integral activity indicator	Опыт / Experiment ($n = 10$)	2.5 $\pm$ 1.50***	2.2 $\pm$ 1.23***
	Контроль / Control ($n = 10$)	14.5 $\pm$ 0.37	10.6 $\pm$ 1.13

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$.

Note: Here and in Table 2,3: * — at $p < 0.05$; ** — at $p < 0.01$; *** — at $p < 0.001$ (reliable difference compared to the control group of animals).

Таблица 2 / Table 2

Показатели электрокардиограммы крыс при субхроническом внутрижелудочном введении диацетилгуанина, $M \pm m$
Electrocardiogram parameters in rats under sub-chronic intragastric administration of diacetylguanine, $M \pm m$

Показатель Parameter	Срок обследования, 14-е сутки / Examination period, the 14 th day	
	Группа животных (количество) / Group of animals (number)	
	Опыт / Experiment ($n = 10$)	Контроль / Control ($n = 10$)
Частота сердечных сокращений, мин / Heart rate per min	455.2 $\pm$ 12.9***	563.3 $\pm$ 12.6
Продолжительность зубца Р, мс / P-wave duration, ms	20.3 $\pm$ 0.32	20.0 $\pm$ 0.01
Высота зубца Р, мВ / P-wave height, mV	0.15 $\pm$ 0.016	0.16 $\pm$ 0.016
Продолжительность интервала Р–Q, мс / P–Q interval duration, ms	46.0 $\pm$ 1.21**	40.7 $\pm$ 0.81
Продолжительность комплекса QRS, мс / Duration of QRS complex, ms	21.9 $\pm$ 0.61**	20.0 $\pm$ 0.01
Высота зубца R, мВ / R-wave height, mV	0.71 $\pm$ 0.011	0.63 $\pm$ 0.048

Таблица 3 / Table 3

Гематологические и биохимические показатели сыворотки крови крыс при подостром внутрижелудочном введении диацетилгуанина, $M \pm m$
Hematological and biochemical parameters in rat blood serum after subacute intragastric administration of diacetylguanine, $M \pm m$

Показатель Parameter	Группа животных (количество) Group of animals (number)	Срок обследования / Examination period	
		14-е сутки / 14 th day	28-е сутки / 28 th day
Показатели периферической крови / Peripheral blood indices			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Опыт / Experiment (n = 10)	144.7 ± 5.89	142.7 ± 3.52
	Контроль / Control (n = 10)	149.9 ± 2.65	145.9 ± 3.62
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	Опыт / Experiment (n = 10)	6.74 ± 0.24	6.59 ± 0.16
	Контроль / Control (n = 10)	6.99 ± 0.09	6.63 ± 0.14
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	Опыт / Experiment (n = 10)	30.7 ± 2.26**	31.2 ± 3.21***
	Контроль / Control (n = 10)	12.1 ± 1.10	11.0 ± 0.89
Лейкоцитарная формула / Leukocyte formula			
Палочкоядерные нейтрофилы, % Stab neutrophils, %	Опыт / Experiment (n = 10)	1.3 ± 0.25	0.9 ± 0.12
	Контроль / Control (n = 10)	0.9 ± 0.25	1.0 ± 0.14
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	Опыт / Experiment (n = 10)	54.0 ± 5.95***	48.3 ± 3.22***
	Контроль / Control (n = 10)	19.5 ± 1.61	19.2 ± 1.92
Эозинофилы, % Eosinophils, %	Опыт / Experiment (n = 10)	1.0 ± 0.49	1.2 ± 0.38
	Контроль / Control (n = 10)	1.9 ± 0.74	2.0 ± 0.73
Моноциты, % Monocytes, %	Опыт / Experiment (n = 10)	4.5 ± 0.74	5.2 ± 0.68
	Контроль / Control (n = 10)	5.5 ± 0.37	5.8 ± 0.47
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	Опыт / Experiment (n = 10)	39.2 ± 4.96***	37.4 ± 4.28***
	Контроль / Control (n = 10)	72.2 ± 2.11	67.6 ± 3.36
Биохимические показатели сыворотки крови / Biochemical indices of blood serum			
Активность АсАТ, ммоль/(ч · л) AsAT activity, mmol/(h · L)	Опыт / Experiment (n = 10)	2.75 ± 0.260***	2.81 ± 0.310***
	Контроль / Control (n = 10)	1.6 ± 0.045	1.47 ± 0.047
Активность АлАТ, ммоль/(ч · л) AlAT activity, mmol/(h · L)	Опыт / Experiment (n = 10)	1.03 ± 0.159**	1.14 ± 0.124***
	Контроль / Control (n = 10)	0.50 ± 0.025	0.62 ± 0.027
Активность щелочной фосфатазы, Е/л Alkaline phosphatase activity, U/L	Опыт / Experiment (n = 10)	342.0 ± 15.39***	396.8 ± 16.32***
	Контроль / Control (n = 10)	259.6 ± 5.638	260.2 ± 6.325
Активность α-амилазы, ед.акт/мл Alpha-Amylase activity, activity unit/ml	Опыт / Experiment (n = 10)	985.6 ± 75.17***	928.4 ± 60.23***
	Контроль / Control (n = 10)	461.9 ± 60.62	375.4 ± 52.54
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	Опыт / Experiment (n = 10)	45.2 ± 0.564***	44.4 ± 0.623***
	Контроль / Control (n = 10)	6.1 ± 0.396	5.4 ± 0.285
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	Опыт / Experiment (n = 10)	9.0 ± 1.798***	9.1 ± 1.82***
	Контроль / Control (n = 10)	2.2 ± 0.078	2.1 ± 0.063
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/L	Опыт / Experiment (n = 10)	88.1 ± 24.08***	82.8 ± 12.62***
	Контроль / Control (n = 10)	6.3 ± 0.897	6.4 ± 0.726
Белок, г/л Protein, g/L	Опыт / Experiment (n = 10)	78.6 ± 1.36	81.5 ± 1.95
	Контроль / Control (n = 10)	77.4 ± 1.62	82.4 ± 2.53
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	Опыт / Experiment (n = 10)	4.6 ± 0.487*	3.9 ± 0.392***
	Контроль / Control (n = 10)	6.2 ± 0.299	6.6 ± 0.162

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica Base for Windows v.10 Russian методами вариационной статистики с расчётом среднего значения, стандартной ошибки среднего, достоверности отличий между группами сравнения по параметрическому критерию Стьюдента (*t*) в случаях нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4, § 2, от 18.11.2021 г.). Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.).

Результаты

Исследование показало степень токсического воздействия на организм экспериментальных животных, подвергшихся воздействию ДАГ. За время эксперимента была отмечена гибель 30% животных. В процессе затравки визуально обнаружены изменения в поведении, потреблении корма и воды, состоянии шёрстного покрова и слизистых оболочек животных. Клиническими проявлениями интоксикации были угнетение активности, неопрятный вид и сниженный аппетит животных. При оценке физиологических и поведенческих реакций в ответ на введение ДАГ отмечено уменьшение двигательной активности животных в лабиринте: горизонтальной и вертикальной активности в 8–10 раз, интегрального показателя в 6 раз. При этом способность нервной системы суммировать подпороговые импульсы была повышена на 30%. Также введение вещества вызывало достоверное снижение температуры тела животных на 3,2–3,3 °C (табл. 1).

Электрокардиографическое обследование затравленных ДАГ опытных животных, проведённое через две недели эксперимента, выявило признаки ухудшения предсердно-желудочковой проводимости и замедления дальнейшего прохождения импульса по желудочкам, что проявлялось в уменьшении частоты сердечных сокращений на 20%, увеличении интервала PQ на 13% и уширении комплекса QRS на 10% (табл. 2).

В периферической крови отмечен лейкоцитоз за счёт увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов в 2,5–2,8 раза при относительной лимфопении (в 1,8 раза) и эозинофилии (в 1,8–1,9 раза) (табл. 3).

Анализ базовых показателей крови животных, получавших внутрижелудочно ДАГ, выявил биохимические сдвиги. Маркёрным признаком воспаления поджелудочной железы может считаться повышение активности α -амилазы в сыворотке крови в два раза. Отмечено повышение активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови соответственно в 1,7 и в 2 раза. Вероятное наличие у вещества холестатического действия отражает повышенная в 1,3 раза активность щелочной фосфатазы. У крыс, подвергшихся воздействию ДАГ, отмечено снижение массы тела при повышении в 7,4 раза уровня одного из основных метаболитов обмена протеинов – мочевины. Отмечено увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови в четыре раза. Введение ДАГ вызывало значительное нарушение пигментообразующей функции печени, содержание уровня общего билирубина повысилось в 14 раз.

Обсуждение

Изучение характера метаболической реакции организма экспериментальных животных в ответ на субхроническое воздействие N^2 , $N^{9(7)}$ -диацетилгуанина при внутрижелудочном поступлении выявило комплекс изменений как в функциональном состоянии животных, так и в показателях периферической крови и биохимическом профиле.

Об ускорении белкового метаболизма, сопровождающегося интенсивным гидролизом мышечных белков, можно судить по снижению массы тела животных к концу 4-й недели в среднем в 1,4 раза и повышению в крови уровня мочевины при отсутствии достоверных отличий в концентрации белка. Мочевина наряду с общим белком является одним из константных показателей благополучия белкового обмена, и уровень мочевины строго следует за уровнем общего белка [19]. Известно, что в результате дезаминирования аминокислот образуется аммиак, и синтез мочевины в гепатоцитах происходит в процессе его обезвреживания. Поэтому обнаруженную в эксперименте азотемию можно оценить как продукцию, вызванную избыточным поступлением мочевины в кровь при усиленном катаболизме белков [20, 21].

В синтезе и распаде собственных белков организма активно участвуют ферменты группы аминотрансфераз, катализируя реакции переаминирования между аминокислотами и α -кетокислотами [22, 23]. Выявленное в эксперименте повышение активности аминотрансфераз может служить маркёром дисфункциональных нарушений работы печени в целом.

У животных, переживших подострое отравление ДАГ, выявлена гиперхолестеринемия, что может служить признаком развивающегося холестаза в связи с явлениями жировой дистрофии и некробиотическими изменениями гепатоцитов. Известно, что изменения активности щелочной фосфатазы в крови широко используются для выявления начальных этапов холестатического действия [24, 25]. Данные анализа в сыворотке показывают достоверно повышенный уровень активности щелочной фосфатазы, что подтверждает развитие холестаза у подопытных животных.

Гиперамилаземия, по мнению многих исследователей, является одним из основных лабораторных признаков, которые в большинстве случаев служат маркёром воспалительных процессов в поджелудочной железе [26, 27]. Таким образом, увеличение активности α -амилазы более чем в 2,5 раза свидетельствует о развивающемся воспалении поджелудочной железы.

Все стадии проявления метаболической несостоятельности печени в клинической практике подтверждаются также повышением количества билирубина в сыворотке крови. Будучи пигментом желчи, образующимся при распаде гемоглобинсодержащих пигментов, фиброза в клинике современных панелей тестов используется в качестве непрямых маркёров, отражающих функциональное состояние печени [28, 29]. В эксперименте повышение уровня билирубина носило наиболее выраженный характер, общий билирубин был достоверно увеличен в сыворотке в 14 раз. Такое значительное повышение билирубина в сыворотке крови лабораторных животных явно свидетельствует о нарушении выделительной функции гепатоцитов, что полностью согласуется с данными современных исследований поражений печени [30–32].

При изучении клеточного состава периферической крови выявлено значимое влияние ДАГ на процессы гемопоэза. Известно, что кровь является крайне морфодинамичной системой и быстро реагирует на различные воздействия, при этом чаще всего защитной реакцией организма на воздействие токсинов с участием макрофагально-лимфоцитарной системы крови становятся изменения белой крови. Сочетанное взаимодействие её с почечно-печёночной системой рассматривается как химический иммунитет [33]. Универсальная направленность защитных реакций организма определяет и однотипный характер ответных гематологических изменений [34, 35]. У животных, получавших N^2 , $N^{9(7)}$ -диацетилгуанин, в периферической крови отмечен лейкоцитоз, формирующийся за счёт увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов в 2,5–2,8 раза при относительной эозинофилии (в 1,8–1,9 раза) и лимфопении (в 1,8 раза).

Ограничения исследования. Опыты *in vivo*, проведённые в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество согласно этическим требованиям.

Заключение

Проведённый эксперимент показал, что субхроническое поступление в организм диацетилгуанина даже в малых дозах в течение длительного времени может значительно увеличить риски развития профессиональной патологии, в первую очередь гепатобилиарной системы. Эксперимент позволил определить высокоинформативный набор биохимических тестов, корректно отражающих

признаки нарушения состояния организма при контакте с N², N⁹⁽⁷⁾-диацетилгуанином. Таким релевантным комплексом показателей, обладающих высокой чувствительностью, диагностически значимой специфичностью и точностью, являются повышение активности АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови в сочетании с повышением концентрации мочевины и билирубина, нейтрофильный лейкоцитоз при относительной лимфопении в периферической крови.

Литература

1. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701–7. <https://elibrary.ru/wkxhur>
2. Рахманин Ю.А. Концептуальные и методологические аспекты гигиены как основы развития профилактического здравоохранения. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; (1): 57–78. <https://elibrary.ru/ymdfqt>
3. Земсков В.М. Иммуномодулирующие эффекты нуклеозидов и их производных. Дефекты нуклеинового метаболизма и иммунодефициты. *Иммунология*. 1990; (3): 4–8.
4. Рачинский Л.Ф. *Сравнительная оценка эффективности антигипоксических препаратов в экспериментальной терапии острой кровопотери*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ленинград; 1974.
5. Tuttle J.V., Krenitsky T.A. Effects of acyclovir and its metabolites on purine nucleoside phosphorylase. *J. Biol. Chem.* 1984; 259(7): 4065–9. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)43009-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)43009-2)
6. Biron K.K., Stanat S.C., Sorrell J.B., Fyfe J.A., Keller P.M., Lambe C.U., et al. Metabolic activation of the nucleoside analog 9-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]guanine in human diploid fibroblasts infected with human cytomegalovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985; 82(8): 2473–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.8.2473>
7. Шрам С.И., Шербакова Т.А., Абрамова Т.В., Барадиева Э.Ц., Ефремова А.С., Смирновская М.С. и др. Природные производные гуанина оказывают PАРР-ингибиторное и цитопротекторное действие на модели повреждения кардиомиоцитов при окислительном стрессе. *Биохимия*. 2023; 88(6): 962–72. <https://doi.org/10.31857/S0320972523060064>
8. Евдокимова Е.В. *Клинико-патогенетическое значение исследования активности ферментов гуаниловой ветви пуринового метаболизма в лимфатических узлах, эритроцитах и плазме крови больных реактивным артритом*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2015. <https://elibrary.ru/ycunud>
9. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действия ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (9): 4–10. <https://elibrary.ru/umgojn>
10. Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шапцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 58(6): 38–42. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42>
11. Мешакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работающих при воздействии химического фактора. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(3): 270–4. <https://elibrary.ru/yhswpn>
12. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутин Г.Н., Пфаф В.Ф., Чесалин П.В., Степанян И.В. Критерии и алгоритмы установления связи нарушения здоровья с работой. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 58(8): 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12>
13. Русаков Н.В. Методологические проблемы неинфекционной эпидемиологии и гигиены при химическом загрязнении окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(9): 797–800. <https://elibrary.ru/wwulgd>
14. Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52>
15. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Синица О.А., Спешилова С.А. и др. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике*. М.-Ярославль: Фотолайф; 2018. <https://elibrary.ru/xmbdbb>
16. Привалова И.Л., Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Кузнецова Т.Ш., Глотова И.В., Легостаева Т.Н. и др. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы). *Генетика и разведение животных*. 2019; (2): 108–20. <https://doi.org/10.31043/2410-2733-2019-2-108-120>
17. Четечкин А.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С., Гришина Г.В., Кирьянова Г.Ю., Потихонова Н.А. и др. Анализ соответствия гематологических методов исследования при контроле качества эритроцитосодержащих компонентов крови. *Трансфузиология*. 2019; 20(3): 181–92. <https://elibrary.ru/xtrtvc>
18. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. М.: Юнимед-пресс; 2002.
19. Рослый И.М., Володажская М.Г. *Правила чтения биохимического анализа*. М.: Медицинское информационное агентство; 2020. <https://elibrary.ru/yzxldj>
20. Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека*. 2020; (4): 79–86. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10411>
21. Хайруллин Р.У., Бадамшина Г.Г., Аслаев А.Н., Бакиров А.Б. Некоторые биохимические показатели белково-синтетической функции печени у работников нефтехимического производства. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (4): 228–37. <https://elibrary.ru/stvflz>
22. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (8): 96–100. <https://elibrary.ru/takmud>
23. Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. *Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению*. 2017; (1): 158–70. <https://elibrary.ru/yufiqq>
24. Булатова И.А., Соболь А.А., Гуляева И.Л. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Пермский медицинский журнал*. 2022; 39(4): 26–32. <https://doi.org/10.17816/pmj39426-32>
25. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; (2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
26. Козлова И.В., Тихонова Т.А. Многократная гиперамлазия: клинические наблюдения. *Фарматека*. 2021; 28(2): 120–3. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.2.120-123>
27. Черемисина К.А., Яковлева Г.Е., Барабошкина А.В., Аглетдинов Э.Ф. Результаты валидации нового метода определения активности α-амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41(4): 79–85. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210411>
28. Бехтер А.А., Алексеенко И.Б., Фертникова Н.С. Изменение значений трансаминаз и билирубина при хроническом гепатите С. *Тенденции развития науки и образования*. 2022; (85–9): 7–10. <https://doi.org/10.18411/trnio-05-2022-379>
29. Драпкина О.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Ряскина М.С., Черник Т.А. Билирубин и сердечно-сосудистый риск. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(9): 116–21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4511>
30. Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н., Портянко А.С., Корженевская Н.Г., Горгун Ю.В. Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; (1): 43–7. <https://elibrary.ru/ywtmuv>
31. Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (3): 89–96. <https://elibrary.ru/kdsyiy>
32. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский Р.Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазами: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 31–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>
33. Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е. Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20(1): 91–7. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-91-97>
34. Макаров В.Г., Макарова М.Н. *Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных*. СПб.: ЛЕМА; 2013. <https://elibrary.ru/ptsruo>
35. Рятин С.Н., Слюсар О.И., Качалов К.С., Любезная В.В., Бортяш М.В. Некоторые результаты исследования показателей периферической крови кроликов и крыс в доклинических испытаниях лекарственных препаратов. *Вестник научных конференций*. 2018; (9–1): 102–4. <https://elibrary.ru/ynajgp>

References

- Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of reclamation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(8): 701–7. <https://elibrary.ru/wkxhur> (in Russian)
- Rahmanin Yu.A. Conceptual and methodological aspects of hygiene as the basis for the development of preventive health care. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; (1): 57–78. <https://elibrary.ru/yndfqt> (in Russian)
- Zemskov V.M. Immunomodulatory effects of nucleosides and their derivatives. Defects of nucleic acid metabolism and immunodeficiencies. *Immunologiya*. 1990; (3): 4–8. (in Russian)
- Rachinskii L.F. *Comparative evaluation of the effectiveness of antihypoxic drugs in experimental therapy of acute blood loss*: Diss. Leningrad; 1974. (in Russian)
- Tuttle J.V., Krenitsky T.A. Effects of acyclovir and its metabolites on purine nucleoside phosphorylase. *J. Biol. Chem.* 1984; 259(7): 4065–9. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)43009-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)43009-2)
- Biron K.K., Stanat S.C., Sorrell J.B., Fyfe J.A., Keller P.M., Lambe C.U., et al. Metabolic activation of the nucleoside analog 9-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]guanine in human diploid fibroblasts infected with human cytomegalovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985; 82(8): 2473–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.8.2473>
- Shram S.I., Shcherbakova T.A., Abramova T.V., Baradieva E.C., Efreanova A.S., Smirnovskaya M.S., et al. Natural guanine derivatives exert PARP-inhibitory and cytoprotective effects in a model of cardiomyocyte damage under oxidative stress. *Biokhimiya*. 2023; 88(6): 962–72. <https://doi.org/10.31857/S0302972523060064> <https://elibrary.ru/efcjhn> (in Russian)
- Evdokimova E.V. *Clinical and pathogenetic significance of the study of the activity of enzymes of the guanylate branch of purine metabolism in lysates of lymphocytes, erythrocytes and blood plasma of patients with reactive arthritis*: Diss. Volgograd; 2015. <https://elibrary.ru/icyrud> (in Russian)
- Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Russian federation implementation of who global efforts plan on workers health care. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (9): 4–10. <https://elibrary.ru/umgojn> (in Russian)
- Gorokhova L.G., Ulanova E.V., Shavtsova G.M., Erdeeva S.V., Blazhina O.N. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 58(6): 38–42. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42> <https://elibrary.ru/urruuf> (in Russian)
- Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., Dyakovich M.P. The improvement of methodical approaches to the health risk assessment in workers exposed to the chemical factor. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(3): 270–4. <https://elibrary.ru/yhswnp> (in Russian)
- Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., Lagutina G.N., Pfaf V.F., Chesalin P.V., Stepanyan I.V. Criteria and algorithms of workrelatedness assessment of workers' health disorders. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 58(8): 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12> <https://elibrary.ru/yjgtox> (in Russian)
- Rusakov N.V. Methodological problems of noninfectious epidemiology and hygiene under chemical pollution of the environment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(9): 797–800. <https://elibrary.ru/wwulgd> (in Russian)
- Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunopd> (in Russian)
- Guskova T.A., Khokhlov A.L., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Sinitsina O.A., Speshilova S.A., et al. *Drug Safety: From Pre-Clinic to Clinic [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike]*. Moscow-Yaroslavl: Fotolaf; 2018. <https://elibrary.ru/xmbdbr> (in Russian)
- Privalova I., Shevelev O., Hodorovich N., Kuznetsova T., Glotova I., Legostaeva T., et al. Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature). *Genetika i razvedenie zhivotnykh*. 2019; (2): 108–20. <https://doi.org/10.31043/2410-2733-2019-2-108-120> <https://elibrary.ru/kxyube> (in Russian)
- Chetechkin A.V., Kasyanov D.A., Golovanova I.S., Grishina G.V., Kiryanova G.Y., Potihonova N.A., et al. Compliance analysis of haematological research methods for the quality control of red blood cell components. *Transfuziologiya*. 2019; 20(3): 181–92. <https://elibrary.ru/xrtvrc> (in Russian)
- Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtart' M.E., Dolgov V.V. *Laboratory Hematology [Pravila chteniya biokhimicheskogo analiza]*. Moscow: Yunimedpress; 2002. (in Russian)
- Roslyi I.M., Vodolazhskaya M.G. *Rules for Reading Biochemical Analysis [Pravila chteniya biokhimicheskogo analiza]*. Moscow: MIA; 2020. <https://elibrary.ru/yzxjlb> (in Russian)
- Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Y., Baigildin S.S. Experimental estimation of the efficiency of oxymethyluracil in acute toxic liver damage. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; (4): 79–86. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10411> <https://elibrary.ru/ebqurh> (in Russian)
- Khairullin R.U., Badamshina G.G., Aslayev A.N., Bakirov A.B. Some biochemical indicators of the liver protein synthetic function in petrochemical workers. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (4): 228–37. <https://elibrary.ru/stvlz> (in Russian)
- Voloshchuk O.N., Kopylchuk G.P., Buchkovskaya I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96–100. <https://elibrary.ru/takmdn> (in Russian)
- Galatenko A.G. Modeling of toxic liver damage in small laboratory animals. In: *Modern Aspects of Sanatorium and Resort Treatment and Rehabilitation at the Stages of Rendering of Medical Aid to Children and Adult Population [Sovremennye aspekty sanatorio-kurortnogo lecheniya i reabilitatsii na etapakh okazaniya meditsinskoi pomoshchi detskomu i vzrosloму naseleniyu]*. 2017; (1): 158–70. <https://elibrary.ru/yrfiqq> (in Russian)
- Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Characteristics of lipid spectrum and functional liver tests in patients with nonalcoholic liver steatosis depending on degree of obesity during menopause. *Perskii meditsinskii zhurnal*. 2022; 39(4): 26–32. <https://doi.org/10.17816/pmj39426-32> <https://elibrary.ru/iewpzt> (in Russian)
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; (2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54> <https://elibrary.ru/rnlxsh> (in Russian)
- Kozlova I.V., Tikhonova T.A. The many faces of hyperamylasemia: clinical observations. *Farmateka*. 2021; 28(2): 120–3. <https://doi.org/10.18565/farmateka.2021.2.120-123> <https://elibrary.ru/kgztyw> (in Russian)
- Cheremishina K.A., Baraboshkina A.V., Yakovleva G.E., Agletdinov E.F. Validation of determination of human α -amylase activity for patients with pancreatic disease. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2021; 41(4): 79–85. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210411> <https://elibrary.ru/abyqpw> (in Russian)
- Bekhter A.A., Alekseenko I.B., Fertikova N.S. Changes in transaminase and bilirubin values in chronic hepatitis C. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2022; (85–9): 7–10. <https://doi.org/10.18411/trnio-05-2022-379> <https://elibrary.ru/gynzxb> (in Russian)
- Drapkina O.M., Kravchenko A.Ya., Budnevsky A.V., Kontsevaya A.V., Ryaskina M.S., Chernik T.A. Bilirubin and cardiovascular risk. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26(9): 116–21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4511> <https://elibrary.ru/fggkbb> (in Russian)
- Barauniova K.A., Stolyarova T.A., Brashko O.N., Portyanko A.S., Karzhaneuskaya N.G., Gorgun J.V. Case report: chronic liver injury due to amoxicillin-clavulanate and ibuprofen. *Gastroenterologiya Sanki-Peterburga*. 2018; (1): 43–7. <https://elibrary.ru/ywrmv> (in Russian)
- Bueverov A.O., Bueverova E.L. The evolution of ideas about medicinal liver damage. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; (3): 89–96. <https://elibrary.ru/kdsyiy> (in Russian)
- Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E., Romanovsky R.R. Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID-19 era. *Meditsinskii alfavit*. 2021; (1): 31–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43> <https://elibrary.ru/lqvivw> (in Russian)
- Husakovskaya E.V., Maksimovich N.Ye. Characteristics of changes in rats with acute experimental peritonitis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2022; 20(1): 91–7. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-91-97> <https://elibrary.ru/msedmc> (in Russian)
- Makarov V.G., Makarova M.N. *Handbook. Physiological, Biochemical and Biometric Indices of the Norm of Experimental Animals [Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh]*. St. Petersburg: LEMA; 2013. <https://elibrary.ru/ptsruo> (in Russian)
- Ryagin S.N., Silyusar O.I., Kachalov K.S., Lyubeznaya V.V., Bortyash M.V. Some results of the study of peripheral blood parameters of rabbits and rats in preclinical drug trials. *Vestnik nauchnykh konferentsii*. 2018; (9–1): 102–4. <https://elibrary.ru/ynajgp> (in Russian)

Сведения об авторах

Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Михайлова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: narmih@mail.ru

Гостяева Екатерина Павловна, аспирант ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: epkolova@gmail.com

Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about the authors

Larisa G. Gorokhova, PhD (Biology), Associate Professor, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X> E-mail: ponomarikova@mail.ru

Nadezhda N. Mikhailova, DSc (Biology), Professor, chief researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980> E-mail: narmih@mail.ru

Ekaterina P. Gostyaeva, graduate assistant of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-1809-0924> E-mail: epkolova@gmail.com

Anna G. Zhukova, DSc (Biology), Associate Professor, head of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842> E-mail: nyura_g@mail.ru