

Для цитирования: Гильди́ков, Д.И. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие препарата Мексидол-Вет® в эксперименте на крысах / Д.И. Гильди́ков // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 5. — С. 38–42. DOI: 10.32416/2500-4379-2020-5-38-42  
 For citation: Gildikov D.I., Hepatoprotective and antioxidant effects of Mexidol-Vet® in an experiment on rats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2020, No. 5, pp. 38–42. DOI: 10.32416/2500-4379-2020-5-38-42

УДК 619: 616.36-002: 615

## Гепатопротекторное и антиоксидантное действие препарата Мексидол-Вет® в эксперименте на крысах

Д.И. Гильди́ков, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры общей патологии им. В.М. Коропова ([gildikovdmiv@mail.ru](mailto:gildikovdmiv@mail.ru)).

ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина (109472, РФ, г. Москва, ул. Ак. Скрябина, д. 23).

Целью работы было установить гепатопротекторное и антиоксидантное действие препарата Мексидол-Вет® на крысах с токсическим гепатитом. Половозрелым самцам крыс (n=90) воспроизводили токсический гепатит путем однократного внутрижелудочного введения тетрахлорметана. На протяжении 30 дней изучали реактивность, вариации биохимических показателей крови, интенсивность железоиндуцированной хемилюминесценции гомогенатов и гистологические изменения печени. В эксперименте подтвержден антиоксидантный эффект и впервые установлено гепатопротекторное действие препарата Мексидол-Вет®. Применение Мексидол-Вет® крысам с тетрахлорметановым гепатитом способствует повышению реактивности и адаптивных возможностей, коррекции показателей углеводного (лактатдегидрогеназы) и белкового обменов (общего белка, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), ингибированию процессов свободнорадикального окисления и развития окислительного стресса.

**Ключевые слова:** крысы, тетрахлорметан, гепатит, окислительный стресс, хемилюминесценция, Мексидол-Вет®, антиоксидант, гепатопротекторное действие.

## Hepatoprotective and antioxidant effects of Mexidol-Vet® in an experiment on rats

D.I. Gildikov, PhD in Veterinary Science, Associate professor of Department of general pathology named after V.M. Koropov ([gildikovdmiv@mail.ru](mailto:gildikovdmiv@mail.ru)).

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — Moscow Veterinary Academy named after K.I. Skryabin (23, Ac. Skryabina str., Moscow, RF, 109472).

The aim of the work was to establish the hepatoprotective and antioxidant effect of Mexidol-Vet® in rats with toxic hepatitis. We have reproduced the toxic hepatitis in sexually mature male rats (n = 90) by a single intragastric injection of carbon tetrachloride. For 30 days, we studied reactivity, variations in blood biochemical parameters, the intensity of iron-induced chemiluminescence of homogenates and histological changes in the liver. The experiment confirmed the antioxidant effect and for the first time established the hepatoprotective effect of Mexidol-Vet®. The use of Mexidol-Vet® in rats with tetrachloromethane hepatitis increases reactivity and adaptive capabilities, correction of carbohydrate (lactate dehydrogenase) and protein metabolism (total protein, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase), inhibition of free radical oxidation and the development of oxidative stress.

**Keywords:** rats, carbon tetrachloride, hepatitis, oxidative stress, chemiluminescence, Mexidol-vet®, antioxidant, hepatoprotective effect.

**Сокращения:** АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, в/ж — внутрижелудочно/е, в/м — внутримышечно/е, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МТ — масса тела, ТХМ — тетрахлорметан, ХЛ — хемилюминесценция

### Введение

В последние годы число животных с патологией печени неуклонно возрастает [2...4, 11, 14]. В результате поражения печени активизируется свободнорадикальное окисление, увеличивается концентрация продуктов перекисидации и их метаболитов, нарушающих процессы обмена веществ и энергии в организме, развиваются процессы, ведущие к морфофункциональным изменениям гепатоцитов [12, 13, 15].

Свободнорадикальная концепция поражения печени раскрывает новые возможности для применения в лечении гепатита у животных лекарственных средств с антиоксидантной активностью [8]. В настоящее время предложен ряд веществ с указанной активностью, но их недостаточно, и поиск продолжается [3, 9, 10]. Проблема применения синтетических антиоксидантов в качестве гепатопротекторов у животных остается малоизученной [2, 3, 15]. Перспективным в данном направлении является российский препарат Мексидол-Вет®, обладающий комбинированным действием (антиоксидантным и антигипоксантичным) за счет наличия в составе группы азотсодержащих гетероциклических фенолов — синтетических аналогов витамина пиридоксина и янтарной кислоты. Исходя из вышеизложенного, становится актуальным изучение морфофункциональ-

ных изменений в печени крыс при гепатите и коррекции антиоксидантом Мексидол-Вет®.

## Цель работы

Изучить гепатопротекторное и антиоксидантное действия препарата Мексидол-Вет® при его введении самцам крыс.

## Материалы и методы

Эксперимент выполнен на кафедре общей патологии имени В.М. Коропова и в филиале кафедры на производстве — в ветеринарной лаборатории ООО «НЕОВЕТ» на половозрелых самцах белых беспородных крыс (n=90), МТ 220...300 г, прошедших карантинный режим вивария ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Крысы содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к стандартному сбалансированному брикетированному корму и питьевой воде. Исследования проводили с 8 до 12 ч. Все процедуры с животными выполняли в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), которые используются для экспериментов и других научных целей и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267). В основе дизайна исследования лежат рекомендации Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Под ред. А.Н. Миронова, М.: Гриф и К, 2012.

В соответствие поставленной цели животные были разделены на одну интактную и две опытные группы (табл. 1).

**1. Распределение животных по группам в зависимости от условий проведения эксперимента**  
**Distribution of animals into groups depending on the conditions of the experiment**

Группа животных	Серия эксперимента	Число животных в группе
1-я (контрольная)	Исследование контрольных крыс	20
2-я (опытная)	Моделирование токсического гепатита и введение плацебо	35
3-я (опытная)	Моделирование токсического гепатита и коррекция Мексидол-Вет®	35

Токсическое поражение печени у крыс 2-й и 3-й групп моделировали путем однократного в/ж введения ТХМ в виде 50%-го раствора на оливковом масле в дозе 0,5 мл/100 г МТ животного. Животным 3-й группы на протяжении 30-ти суток в/м вводили 5%-й раствор Мексидол-Вет® из расчета 5 мг/кг МТ, дважды в сутки, а особям 2-й группы на протяжении 30 суток эксперимента в/м вводили плацебо (изотонический раствор хлорида натрия) в соответствующих объемах.

В течение всего опыта за крысами вели клиническое наблюдение. До начала исследования, а также на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после воздействия токсиканта изучали двигательную активность крыс по методу «открытого поля», отмечали число летальных исходов.

Метод «открытого поля» заключается в исследовании двигательного компонента ориентировочной реакции. Исследования проводили в камере 60x70 см с высотой стенок 35 см. На пол камеры краской нанесена разметка, которая делит поле на 42 (6x7) равных квадрата. Крысу помещали на платформу, после чего визуально за 30 минут подсчитывали число квадратов, пересеченных 4 лапами.

Влияние препарата Мексидол-Вет® на крыс при тетрахлорметановом гепатите оценивали по динамике значений биохимических показателей крови — АсАТ, АлАТ, общего белка, глюкозы и ЛДГ на автоматическом биохимическом анализаторе «Furuno SA-180» (Япония).

Интенсивность железоиндуцированной ХЛ гомогенатов печени регистрировали в течение 5 минут на аппаратно-программном комплексе «Lum-100» (Россия) с использованием программного обеспечения «PowerGraph версия 3.3». Для исследования ХЛ гомогената печени ее фрагмент массой 0,2 г помещали в фарфоровую ступку и гомогенизировали с помощью лабораторного фарфорового пестика при комнатной температуре (25°C). В полученный гомогенат ткани добавляли 2,0 мл солевого буфера (рН 7,45). Состав буфера: 2,72 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 7,82 г  $\text{KCL}$ , 1 г цитрата натрия  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{Na} \times 5,5 \text{H}_2\text{O}$  на 1 л дистиллированной воды. Величину рН полученного раствора доводили до 7,45 ед. титрованием насыщенным раствором КОН. Центрифугировали гомогенат в течение 10 мин при 3000 мин<sup>-1</sup> на центрифуге «Ева 200». Исследовали супернатант ex tempore. Для этого гомогенат печени разводили в 80 раз (50 мкл гомогената доводили до 4 мл соевым буфером). Интенсивность ХЛ фиксировали в течение 5 минут, а ее свечение индуцировали добавлением 0,2 мл 50 мМ раствора  $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ .

Статистическую обработку полученных данных проводили на программе AnalystSoftInc., «STATPLUS», версия 2015. Различия расценивались как достоверные при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

**Выживаемость крыс при гепатите токсического генеза (в модели тетрахлорметанового гепатита).** По результатам исследований установлено (табл. 2), что моделирование токсического гепатита у крыс путем однократного в/ж введения ТХМ приводит к тому, что из 35 подопытных самцов 2-й группы в первый день эксперимента погибло 5 животных, а на второй день летальный исход зарегистрировали у троих. Выживаемость особей 2-й опытной группы составила 74,3 %. В течение первых часов после в/ж введения ТХМ у крыс наблюдали угнетение и тяжелое дыхание. Спустя несколько часов состояние животных стабилизировалось, на вторые сутки увеличилась активность, появились аппетит и умеренная жажда. Известно, что при приеме внутрь ТХМ, всасываясь, попадает в систему воротной вены и печень. Уже при первом прохождении через нее он подвергается биотрансформации [1]. На фоне введения ТХМ и коррекции антиоксидантом в течение 2-х суток погибло 2 особи, выживаемость крыс после воздействия токсиканта и коррекции препаратом Мексидол-Вет® возросла на 19 %, по сравнению с животными без коррекции, и составила 94,2 %.

**2. Выживаемость крыс в модели тетрахлорметанового гепатита**

**Rat survival in a model of carbon tetrachloride hepatitis**

Группы животных	Смертность, %	Выживаемость, %
1-я (контрольная)	0	100
2-я опытная	25,7	74,3
3-я опытная	5,8	94,2

**Горизонтальная активность крыс в методе «открытого поля».** У исследуемых животных после введения ТХМ изменялись поведение и двигательная активность (табл. 3, рис. 1). На протяжении всего эксперимента у животных всех опытных групп после воздействия токсиканта количество локомоций было ниже, что приводило к уменьшению числа пересеченных квадратов ( $p \leq 0,05$ ), по сравнению с крысами контрольной группы.

**3. Горизонтальная активность крыс в методе «открытого поля»**

**Horizontal activity of rats in the «open field» method**

Группа животных	Количество пересеченных квадратов в день опыта		
	1-й	14-й	30-й
1-я (контрольная)	157,4±19,35	164,0±36,69	162,5±20,3
2-я опытная	13,29±6,55*	52,4±24,44*	71,12±14,1*
3-я опытная	58,9±14,1*	127,04±25,71*/**	147,6±11,24*/**

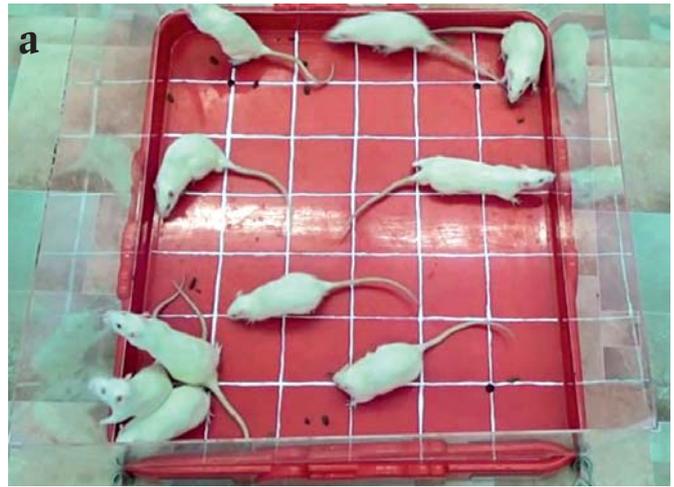
Примечание: \*  $p < 0,05$  — сравнение с данными контрольной группы; \*\*  $p < 0,05$  — сравнение с данными 2-й опытной группы.

У крыс 2-й опытной группы количество пересеченных квадратов в тесте «открытого поля» на 14-й день возросло на 394,3% ( $p \leq 0,05$ ), а на 30-й день достоверно возросло на 35,7%. У животных, получавших 5%-й раствор Мексидол-Вет® в/м, к 14-му дню исследования горизонтальная активность возросла, по сравнению с крысами 2-й опытной группы, на 142%, а к 30-му дню — на 107% ( $p \leq 0,05$ ).

**Динамика биохимических показателей у крыс при гепатите токсического генеза (в модели тетрахлорметанового гепатита).** Из данных, представленных в таблице 4 видно, что у крыс под действием токсиканта в крови на протяжении всего эксперимента повышена активность АсАТ, АлАТ и ЛДГ ( $p \leq 0,05$ ). К 30-му дню опыта у особей 2-й опытной группы, по сравнению со значениями интактной группы, активность ферментов увеличилась следующим образом: АсАТ — в 1,94 раза; АлАТ — на 54,6%; ЛДГ — до 2888,6±58,33 ед/л. К 14-м суткам опыта, в крови была зафиксирована гиперпротеинемия ( $p < 0,05$ ).

Парентеральное введение животным 5%-го раствора Мексидол-Вет® на протяжении 30 суток способствовало достоверному снижению в крови активности АсАТ — на 48,8%, АлАТ — на 54,8%, ЛДГ — на 47,8%, в сравнении с данными крыс 2-й опытной группы ( $p \leq 0,05$ ).

**Показатели ХЛ у крыс при гепатите токсического генеза (в модели тетрахлорметанового гепатита).** Из полученных в эксперименте данных следует (табл. 5), что у крыс после воздействия токсиканта на фоне введения плацебо к 30-м суткам опыта на 120% возрастает



**Рис. 1.** Изменение реактивности крыс в методе «открытого поля»: а — крысы интактной группы. Отмечается их активное перемещение по всей площади манежа; б — крысы после введения ТХМ. Зафиксирована их пассивность и снижение исследовательской функции; с — умеренная горизонтальная активность особей на фоне коррекции препаратом Мексидол-Вет®

Changes in the reactivity of rats in the «open field» method: a — rats of the intact group. Their active movement over the entire area of the arena is noted; b — rats after the introduction of TCM. Their passivity and reduced research function were recorded; c — moderate horizontal activity of individuals against the background of correction with Mexidol-Vet®

#### 4. Динамика биохимических показателей у крыс при гепатите токсического генеза Dynamics of biochemical parameters in rats with toxic hepatitis

Группа животных, дни исследования	АсАТ, ед/л	АлАТ, ед/л	Общий белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	ЛДГ, ед/л
1-я (контрольная)	168,3±5,12	81,5±12,5	66,7±1,39	5,75±0,84	1069,8±56,88
2-я опытная (n=27)					
7-й					
14-й	324,9±37,43*	163,58±19,46*	64,92±1,43	3,77±0,41*	4228,4±190,54*
21-й	336,5±49,77*	169,98±21,95*	88,08±7,3*	6,29±0,88	1775,0±82,16*
30-й	343,16±64,24*	172,9±14,76*	78,1±1,26	6,38±0,38	2252,8±57,25*
	336,76±23,36*	199,96±10,09*	77,52±11,06	5,59±0,77	2888,6±58,33*
3-я опытная (n=33)					
7-й					
14-й	194,42±14,23*/**	138,76±8,4	91,14±0,4*/**	7,02±1,3	1292,8±25,46**
21-й	204,2±51,03*	109,17±12,7*	87,1±0,9**	5,6±0,6	1625,4±24,7*
30-й	182,1±48,4*	98,1±6,7*/**	79,6±2,12*/**	6,1±0,24	1542,3±24,7*/**
	172,5±42,1*/**	90,3±19,34*/**	71,86±4,64	5,4±0,31	1508,2±41,9*/**

Примечание: \* p<0,05 — сравнение с данными контрольной группы; \*\* p<0,05 — сравнение с данными 2-й опытной группы.

#### 5. Показатели ХЛ у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом CHL indicators in rats with experimental toxic hepatitis

Группа животных, дни исследования	ХГ печени, светосумма, усл.ед
1-я (контрольная)	14,97±4,18
2-я опытная (n=27)	
1-й	22,5±12,28
7-й	27,01±3,29*
14-й	28,38±1,35*
21-й	27,37±1,68*
30-й	39,63±34,53*
3-я опытная (n=33)	
1-й	15,03±7,7
7-й	13,1±9,9
14-й	12,27±0,66
21-й	19,7±1,25
30-й	17,6±13,72

Примечание: \* p<0,05 — сравнение с данными контрольной группы.

значение светосуммы при железоиндуцированной ХЛ гомогената печени (p<0,05). Добавление в схему коррекции 5 %-го раствора Мексидол-Вет® способствовало снижению светосуммы свечения на 56 %, по сравнению со значением у крыс 2-й опытной группы.

**Морфологические изменения в печени у крыс при гепатите токсического генеза (в модели тетрахлорметанового гепатита).** Как показано на рисунке 2, в/ж введение крысам токсиканта ТХМ привело к развитию у них морфологических изменений в печени: мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов и стазу крови. Гепатоциты не имели четкой границы, многие из них были лишены ядра, тогда как отдельные гепатоциты были со слабо окрашенным ядром.

У крыс после отравления ТХМ и на фоне коррекции препаратом Мексидол-Вет® улучшается клеточное строение. Гепатоциты плотно прилегают друг к другу, однако границы клеток определяются более четко. Они содержат одно или два ядра, в цитоплазме гепатоцитов сохраняется базофильный оттенок. Кровеносные сосуды печени умеренного кровенаполнения. Выявляются незначительное скопление лимфоидных клеток.

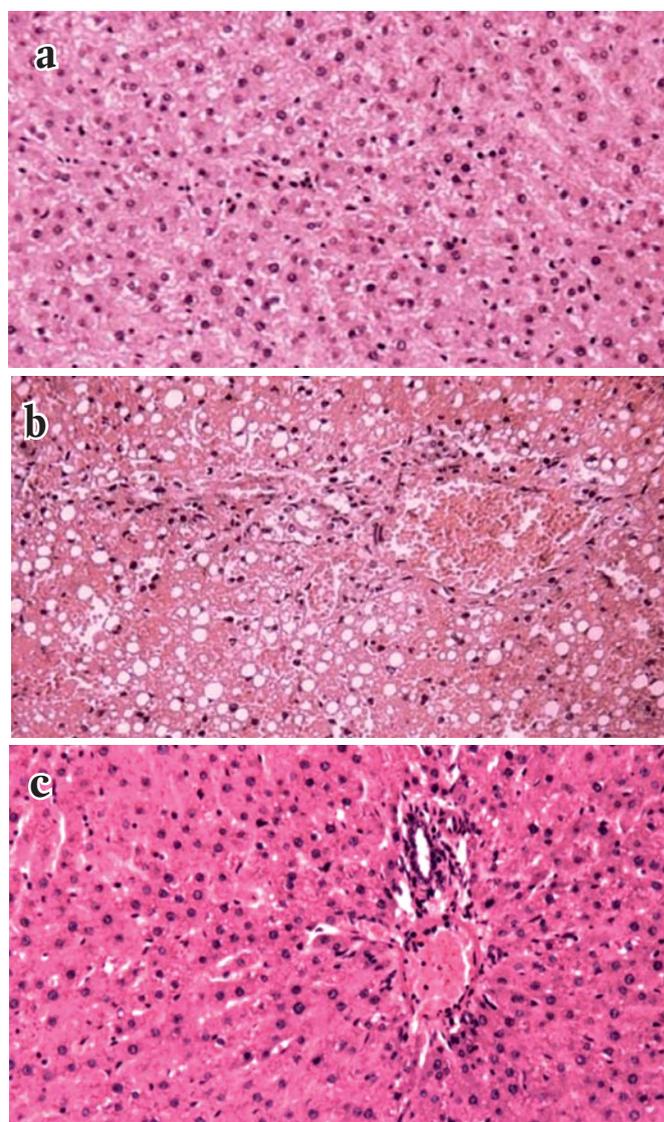


Рис. 2. Микропрепарат. Морфологические изменения печени крыс интактной (а), 2-й опытной (b) и 3-й опытной группы (с) при экспериментальном гепатите. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20.

Micropreparation. Morphological changes in the liver of intact (a), 2nd experimental (b) and 3rd experimental group (c) rats with experimental hepatitis. Stained with hematoxylin and eosin. Eyepiece. 10, lens 20.

## Обсуждение

В модели тетрахлорметанового гепатита на половозрелых самцах крыс, получавших парентерально плацебо, установлено, что после в/ж введения четыреххлористого углерода летальный исход был зафиксирован у 25,7 % особей; у выживших особей выявлены достоверные нарушения показателей белкового и углеводного обменов, повышение значения светосуммы ХЛ гомогенатов печени и отмечены морфологические изменения печени. Следовательно, интоксикация подопытных животных ТХМ вызывает структурно-функциональные изменения гепатоцитов. Известно, что ТХМ после попадания в организм животных кумулируется в печени. Его гепатотоксические эффекты обусловлены тем, что под влиянием ферментной монооксигеназной системы цитохрома Р-450 образуются свободные радикалы СС1 и СС13, которые активируют процессы перекисного окисления и снижают активность антиоксидантной системы [11]. В результате этих процессов в гепатоцитах нарушается метаболизм, в них развивается гипоксия и снижается трансмембранный потенциал, что увеличивает проницаемость их мембраны. Отражением ранее перечисленных процессов является эффект «цитолита» — возрастание в крови активности АсАТ, АлАТ и ЛДГ, повышения кинетики образования свободных радикалов.

В/м введение крысам при гепатите 5%-го раствора Мексидол-Вет®, содержащего в своем составе этилметилгидроксипиридина сукцинат, способствует развитию положительной тенденции в снижении значения показателей АсАТ, АлАТ, ЛДГ, повышению выживаемости животных на 19 %, адаптационных возможностей и локомоторной активности к 14-му дню на 142 %, а к 30-му дню — на 107 %, по сравнению с показателями крыс 2-й опытной группы. На фоне курсового применения препарата Мексидол-Вет® снижается генерация свободных радикалов и развитие морфологических изменений в печени. Очевидно, что оказываемый препаратом Мексидол-Вет® эффект ограничения деструктивного влияния свободных радикалов на биологическую мембрану гепатоцита обусловлен не только взаимодействием легкоподвижного атома водорода фенольной группы в составе молекулы с образующимися в ходе перекисного окисления липидов перокси- и алкоксирадикалами, способностью молекулы действующего вещества повышать активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов, но и антигипоксическим свойством янтарной кислоты и ее специфическим влиянием на энергетический обмен — усилением перехода на преимущественное окисление сукцината как одного из механизмов повышения устойчивости гепатоцита к гипоксии [6, 7, 10]. Немаловажное значение при действии токсиканта ТХМ на крыс имеет и катехоламинимитическое свойство сукцината [5, 8], обуславливающее повышение реактивности, снижения тревожного синдрома и увеличение количества локомоторных в тесте «открытого поля».

## Выводы

В эксперименте на самцах крыс подтвержден антиоксидантный эффект препарата Мексидол-Вет® и впервые установлено его гепатопротекторное действие. Парен-

теральное применение раствора Мексидол-Вет® у крыс в дозе 5 мг/кг в течение 30 дней при токсическом тетрахлорметановом гепатите способствует повышению реактивности и адаптивных возможностей, коррекции показателей углеводного (ЛДГ) и белкового обменов (общего белка, АсАТ и АлАТ). Немаловажной является способность к ингибированию процессов свободнорадикального окисления и развития окислительного стресса на протяжении всего курса терапии.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## References

1. Bagautdinov A.M., Farkhutdinov R.R., Baymatov V.N., Influence of hepatotropic poisons on free radical oxidation Modern problems of veterinary medicine and animal husbandry: collection of scientific papers, Ufa, RIO Bashgu, 2005, pp. 19-25.
2. Gil'dikov D.I., Primenenie Gepasejfa v lechenii gepatita u koshek [Application of Gepasafe in the treatment of hepatitis in the cats], *Uspekhi sovremennoj nauki i obrazovaniya* [Successes of contemporary science and formation], 2017, Vol. 4, No. 1, pp. 159-162.
3. Gil'dikov D.I., Loseva T.V., Kumirov S.G., Antioksidantnoe i gepatoprotektornoe dejstvie Emidonola na koshek [Antioxidant and hepatoprotective effect of Emidonol on cats], *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii* [Questions of normative-lawful regulation in the veterinary science], 2019, No. 4, pp. 84-86.
4. Gil'dikov D.I., Kumirov S.G., Petrova O.V., Effektivnost' preparata «Gepatozhekt» v kompleksnoj terapii gepatita u sobak [Study of efficacy of the drug «Hepatojekt»® in complex therapy of hepatitis in dogs], *Rossijskij veterinarnyj zhurnal* [Russian veterinary journal], 2020, No. 3, pp. 28-32.
5. Kondrashova M.N., Gormonopodobnoe dejstvie yantarnoj kisloty [Hormone-like action of the succinic acid], *Vopr. Biol., Med., Farm. Himii*. [Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry], 2002, No. 1, pp. 7-12.
6. Klebanov G.I., Lyubickij O.B., Vasil'eva O.V., Klimov Yu.V., Antioksidantnye svoystva proizvodnyh 3-okspipridina: meksidola, emoksipina i proksipina [Antioxidant properties of 3-oxypyridine derivatives: Mexidol, emoxipin and proxipin], *Vopr. Biol., Med., Farm. Himii*. [Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry], — 2001.- 47.- S. 288-300.
7. Maevskij E.I. Anaerobnoe obrazovanie sulkinata i oblegchenie ego okisleniya — vozmozhny'e mexanizmy adaptacii kletki k kislorodnomu golodaniyu [Anaerobic formation of succinate and its oxidation facilitation-possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation], *Biophysica* [Biophysics], 2000, No. 45 (3), pp. 500-513.
8. Novikov V.E., Losenkova S.O., Farmakologiya proizvodnyh 3-okspipridina [Pharmacology of 3-oxypyridine derivatives], *Obzory po klinich. farmakologii i lekarstv. terapii*. [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy], 2004, Vol. 3, No. 1, pp. 2-14.
9. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Noveye napravleniya poiska lekarstvennyh sredstv s antigipoksicheskoj aktivnost'yu i misheni dlya ih dejstviya [New directions for the search for drugs with antihypoxic activity and targets for their action], *Ekspirim. i klinich. Farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2013, Vol. 76, No. 5, pp. 37-47.
10. Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V., Farmakodinamika i klinicheskoe primeneniye preparatov na osnove gidroksipiridina [Pharmacodynamics and clinical use of drugs based on hydroxypridine], *Vestn. Smolenskoy gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Herald of the Smolensk State Medical Academy], 2013, Vol. 12, No. 43, pp. 56-66.
11. Rashchektaev A.S., Effektivnost' primeneniya preparata na osnove citotoksina v sostave kompleksnoj terapii pri zhirovom gepatoze koshek [Effectiveness of the application of preparation on the basis of cytotoxin in the composition of complex therapy in cats with fatty hepatosis], *Rossijskij veterinarnyj zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye* [Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals], 2013, No. 6, pp. 50-52.
12. Reckij M.I., Sistema antioksidantnoj zashchity u zhivotnyh pri stresse i ego farmakologicheskoy regulyacii [System of antioxidant protection in animals under the stress and its pharmacological regulation], Extended abstract of Doctor's thesis in Biol. Sc., Voronezh, 1997, 51 p.
13. Barry-Heffernan C., Ekena J., Dowling S., Pinkerton M.E., Viviano K., Biomarkers of oxidative stress as an assessment of the redox status of the liver in dogs, *J. Vet. Intern. Med.*, 2019 Mar., No. 33(2), pp. 611-617.
14. Beigh S.A., Soodan J.S., Bhat A.M., Sarcocytic mange in dogs: Its effect on liver, oxidative stress, trace minerals and vitamins, *Vet. Parasitol.*, 2016 Aug., Vol. 30, No. 227, pp. 30-34.
15. Turkseven S., Bolognesi M., Brocca A., Pesce P., Angeli P., Di Pascoli M., Mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone attenuates liver inflammation and fibrosis in cirrhotic rats, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 2020 Feb., Vol. 1, No. 318(2), G298-G304.