
ANIMAL HUSBANDRY

DOI: <https://doi.org/10.23649/jae.2023.1.39.002>

Ponamarev V.S.^{1*}, Baryshev V.A.²

^{1,2} St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

* Corresponding author (pseudopyos[at]mail.ru)

Received: 30.11.2022; Accepted: 15.12.2022; Published: 26.01.2023

COMPENDIUM OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO INDUCING HEPATOTOXICITY IN LABORATORY ANIMALS

Scientific review

Abstract

Liver is the main organ involved in the biotransformation of chemical compounds entering the body, including drugs.

Currently, to evaluate the effect of various xenobiotics on the liver, new schemes for inducing hepatopathies are being developed in order to study them further. Methods for determining hepatotoxicity *in vitro* are usually used to examine the damaging effects of drugs (including bio- and herbal ones) and other chemical agents to better understand the mechanisms of this phenomenon and identify the connection with potential hepatotoxicity *in vivo*.

The main object of this review is to consider and classify the main schemes of inducing various types of hepatopathy in an experiment.

A search was conducted for original research in the scientific databases elibrary, PubMed, Elsevier Science (Scopus) and Clarivate Analytics (Web of Science) over the past 25 years using keywords such as "hepatotoxicity", "medicinal hepatotoxicity", "hepatotoxicants" and "xenobiotics with hepatotropic effects". The data obtained were ranked depending on the date of publication of the source and systematized.

Most scholars distinguish the following groups of experimental models of hepatotoxicity: chemically induced hepatotoxicity, drug-induced hepatotoxicity, induced with heavy metals and other methods of induction (not having a common foundation).

The liver, being a dynamic and vital organ, is actively involved in the multimetabolic functions of food, drugs, chemicals, biological agents and xenobiotics, as well as in the detoxification of viral and bacterial particles.

All the described experimental models are significant because they reveal the etiopathological aspects of liver damage. Moreover, these models are extremely useful for evaluating the effectiveness of various types of hepatoprotectors. Moreover, this review should be useful to scientists engaged in research in the field of hepatology, liver diseases and hepatoprotective drugs.

Keywords: liver, hepatotoxicity, xenobiotics, experiment.

Понамарёв В.С.^{1*}, Барышев В.А.²

^{1,2} Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

* Корреспондирующий автор (pseudopyos[at]mail.ru)

Получена: 30.11.2022; Доработана: 15.12.2022; Опубликована: 26.01.2023

КОМПЕНДИУМ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ИНДУЦИРОВАНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Научный обзор

Аннотация

Печень является основным органом, участвующим в биотрансформации поступающих в организм химических соединений, в т.ч. лекарственных препаратов.

В настоящее время для оценки влияния различных ксенобиотиков на печень разрабатываются новые схемы индуцирования гепатопатий с целью их дальнейшего изучения. Методы определения гепатотоксичности *in vitro* обычно используются для изучения повреждающего действия лекарственных препаратов (включая био- и растительные) и прочих химических агентов для лучшего понимания механизмов данного явления и определения взаимосвязи с потенциальной гепатотоксичностью *in vivo*.

Основная цель данного обзора - рассмотреть и классифицировать основные схемы индуцирования различных видов гепатопатий в эксперименте.

Был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах elibrary, PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) за последние 25 лет с использованием таких ключевых слов как

«гепатотоксичность», «лекарственная гепатотоксичность», «гепатотоксиканты» и «ксенобиотики с гепатотропными эффектами». Полученные данные ранжировались в зависимости от даты публикации источника и систематизировались.

Большинство исследователей выделяют следующие группы экспериментальных моделей гепатотоксичности: химически индуцированная гепатотоксичность, лекарственно индуцированная гепатотоксичность, с использованием тяжёлых металлов и прочие методы индуцирования (не имеющие общих основ).

Печень, будучи динамичным и жизненно важным органом, активно участвует в мультиметаболических функциях пищевых продуктов, лекарственных препаратов, химических веществ, биологических агентов и ксенобиотиков, а также в детоксикации вирусных и бактериальных частиц.

Все описанные экспериментальные модели важны, поскольку они раскрывают этиопатологические аспекты поражения печени. Более того, эти модели чрезвычайно полезны для оценки эффективности различных видов гепатопротекторов. Кроме того, обзор должен быть полезен исследователям, занимающимся исследованием в области гепатологии, печеночных заболеваний и гепатопротекторных препаратов.

Ключевые слова: печень, гепатотоксичность, ксенобиотики, эксперимент.

1. Введение

Печень является основным органом, участвующим в биотрансформации поступающих в организм химических соединений, в т.ч. лекарственных препаратов, пестицидов, детергентов, полиароматических углеводородов, тяжёлых металлов, контаминантов и пр. [1].

В настоящее время для оценки влияния различных ксенобиотиков на печень разрабатываются новые схемы индуцирования гепатопатий с целью их дальнейшего изучения. Наибольшую распространённость в настоящий момент получили определения гепатотоксичности *in vitro* (в т.ч. с использованием культур гепатоцитов), которые обычно используются для изучения повреждающего действия лекарственных препаратов (включая био- и растительные) [2] и прочих химических агентов для лучшего понимания механизмов данного явления и определения взаимосвязи с потенциальной гепатотоксичностью *in vivo*.

Основная цель данного обзора- рассмотреть классификации существующих токсикантов и схемы индуцирования гепатопатий, которые используются в современных дизайнах экспериментов.

2. Методы

Был проведён поиск оригинальных исследований в научных политематических реферативно-библиографических базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) за последние 25 лет с использованием таких ключевых слов как «гепатотоксичность», «лекарственная гепатотоксичность», «гепатотоксиканты» и «ксенобиотики с гепатотропными эффектами». Полученные данные были ранжированы по релевантности в зависимости от даты публикации источника.

3. Результаты

Большинство исследователей [3], [4], [5] выделяют следующие группы экспериментальных моделей гепатотоксичности: химически индуцированные, лекарственно индуцированные, индуцированные тяжёлыми металлами. Иногда в отдельную группу выделяются иные методы индицирования, не имеющие общих основ и классификаций, которые редко применяются в связи с трудоёмкостью воспроизводства.

Для первого метода индуцирования гепатотоксичности, авторы рекомендуют использовать три основных соединения- спирт этиловый, тетрахлорметан и d-галактозамин в сочетании с липополисахаридами [6]. В результате использования этилового спирта микрофлорой кишечника вырабатываются различные эндотоксины, которые, в свою очередь, активируют клетки Купфера для излишнего высвобождения эйкозаноидов, простагландинов и различных свободных радикалов. Простагландины увеличивают поглощение тканями кислорода и вызывают гиперметаболическое состояние, приводящее к увеличению потребности в кислороде, вызывающее гипоксию, которая еще больше усугубляется путем регенерации альфа-гидроксиэтильных свободных радикалов за счет активация алкогольдегидрогеназы, что, в конечном итоге, проявляется некрозом долей печени [7].

Еще один токсикант по индуцированию гепатотоксичности у лабораторных животных, который используют исследователи -четырёххлористый углерод (тетрахлорметан) [4], [8]. Гепатотоксичность CCl₄ в значительной степени обусловлена его метаболитами, трихлорметилом (CCl₃) и трихлорметилпероксидом (CCl₃O₂), образованными микросомальным ферментом печени (CYP2E1). Эти продукты являются нестабильными радикалами и проявляют сильное сродство к связыванию к белкам и липидам клеточной мембраны или отщеплению атомов водорода из ненасыщенных липидов, вызывая тем самым их перекисное окисления и вызывая повреждение печени [9], [10].

В литературе [11] так же описана модель, использования комплекса липополисахаридов и d-галактозаминов, которые являются основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и удаляются из системного кровообращения в основном клетками Купфера и макрофагами в печени. Их комбинация является гепатотоксичной моделью, напоминающей клинический гепатит, при котором главную роль играет окислительный стресс [12]. В результате ингибируется синтез белка путём истощения пула уридинтрифосфатов, вызывая образование активных форм кислорода и, наконец, апоптоз гепатитов.

В свою очередь для лекарственно индуцированной гепатотоксичности в подавляющем большинстве случаев применяются препараты клинико-фармакологической группы «анальгетики-антипиретики» или неселективные ингибиторы фермента циклооксигеназы [13], [14]. Наиболее используемый- парацетамол. Так, в процессе биотрансформации парацетамола образуется реактивный метаболит N-ацетил-N-бензохинонимин, связывание

которого с сульфидрильными группами глутатиона, вызывают истощение антиоксидантной способности печени и окислительное повреждение многих её клеточных компонентов [15].

Для индуцирования гепатотоксичности с использованием тяжёлых металлов наиболее часто применяют соединения кадмия и мышьяка. Тот же кадмий - окислительно-восстановительный неактивный металл, известный как основной токсикант окружающей среды, присутствующий в почве, воздухе и воде. Основным механизмом его токсично считается катализирование реакций липерооксидации. Мышьяк является широко распространённым экологическим токсикантом, который проникает в организм при кожном контакте, вдыхании или употреблении загрязнённой питьевой воды. Воздействие мышьяка приводит к окислительному стрессу, вызывая усиление перекисного окисления липидов, нарушение системы эндогенной антиоксидантной защиты, повышению продукции воспалительных простагландинов и провоспалительных цитокинов, вызывающих цитотоксичность и окислительное повреждение тканей печени. Главным недостатком методики являются непрогнозируемые патологические изменения в гепатоцитах («программируемые смерти»), вследствие которых результаты индуцирования могут быть нерелевантными.

Одним из прочих методов индуцирования гепатотоксичности является перевязка (лигатура) жёлчных протоков. Перевязка желчных протоков является полезной моделью для оценки защитного или лечебного действия соединений против холестаза, вызванного поражением печени. При холестазе непроходимость желчного канала вызывает генерацию массивного окислительного стресса и истощение ферментных антиоксидантов. Обструкция желчевыводящих путей вызывает застой желчи, что ведёт к расширению желчных протоков, активации звездчатых клеток печени для выработки коллагена и, наконец, приводит к перипортальному и перинеодуктулярному фиброзу [1]. Главный недостаток метода – трудоёмкость исполнения, связанная с инвазивным вмешательством.

Ещё одним нестандартным способом является гамма-облучение. Радиация вызывает повреждение тканей путем индукции апоптоза или клоногенных клеток, что в итоге приводит к клеточной смерти в основном от свободных радикалов, опосредованных повреждением ДНК [1], тем не менее, данный метод является опасным для самих исследователей, а также требует высокотехнологичного оборудования.

Возвращаясь к вопросу лекарственно-индуцированных гепатопатий, следует отметить, что большинство лекарственных препаратов не являются токсичными для печени, но способны вызвать её повреждение после метаболических изменений или биоактивации [16], [17]. Ксенобиотики представляют собой высоко липофильные молекулы, которые плохо выводятся почками. Печень играет жизненно важную роль в содействии экскреции ксенобиотиков путем преобразования их в более водорастворимые метаболиты [18]. Например, фермент CYP450 при катализации окисления ксенобиотиков генерирует высокоэлектрический тропильный интермедиат, способный образовывать ковалентные аддукты с клеточными макромолекулами, такими как тиолсодержащие мембранные белки, регулирующие кальциевый гомеостаз, а индукция повышенных концентраций внутриклеточного кальция может быть обычным путем. приводит к гибели клеток [19], [20].

Печень, будучи динамичным и жизненно важным органом, активно участвует в мультиметаболических функциях пищевых продуктов, лекарственных препаратов, химических веществ, биологических агентов и ксенобиотиков, а также в детоксикации вирусных и бактериальных частиц.

Все описанные экспериментальные модели важны, поскольку они раскрывают этиопатологические аспекты поражения печени. Более того, эти модели чрезвычайно полезны для оценки эффективности различных видов гепатопротекторов. Кроме того, обзор должен быть полезен исследователям, занимающимся исследованием в области гепатологии, печеночных заболеваний и гепатопротекторных препаратов.

Conflict of Interest

None declared.

Конфликт интересов

Не указан.

References

1. Ingawale D. K. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion / D. K. Ingawale, S. K. Mandlik, S. R. Naik // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. — 2014. — 37(1). — P. 118–133. — DOI: 10.1016/j.etap.2013.08.015
2. Кострова А. В. Некоторые аспекты проверки безопасности гепатопротектора на растительной основе / А. В. Кострова, В. С. Понамарев // XXII Всероссийская научно-практическая конференция Нижневартковского государственного университета: Материалы конференции, Нижневартовск, 06–07 апреля 2020 года / научный редактор: Д.А. Погоньшев. — Нижневартовск : Нижневартковский государственный университет, 2020. — С. 25–28.
3. Limaye P. B. Investigation of the mechanisms of progression and regression of acute liver injury initiated by model hepatotoxicants / P. B. Limaye. — 2004. — P. 1
4. Кострова А. С. Современные гепатотоксиканты / А. С. Кострова // Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 19–21 мая 2021 года. — Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2021. — С. 123–124
5. Pingili R. B. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: Evidence from preclinical studies / R. B. Pingili, S. R. Challa, A. K. Pawar [et al.] // *Phytotherapy Research*. — 2020. — Vol. 34. — № 1. — P. 532. — DOI: 10.1002/ptr.6503
6. Коваленко Е. Ю. Особенности гепатотоксичности лекарственных средств: акцент на безопасность назначения / Е. Ю. Коваленко // *Вестник проблем биологии и медицины*. — 2014. — Т. 4. — № 4(116). — С. 76–82.
7. Fromenty B. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity / B. Fromenty, D. Pessayre // *Pharmacology & Therapeutics*. — 1995. — Vol. 67. — № 1. — P. 101–154. — DOI: 10.1016/0163-7258(95)00012-6

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — 2-е изд. — М. : Изд-во «Медицина», 2005. — 832 с.

9. Понамарев В. С. Биохимические показатели крови экспериментальных животных при лечении препаратом «Гепатон» и препаратами сравнения токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном / В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева, Е. С. Королева и др. // Биотехнология: взгляд в будущее, Ставрополь, 16 апреля 2020 года. — Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. — С. 19–21

10. Dash A. K. Hepatoprotective activity of leaves of *Ocimum canum* Linn against thioacetamide induced hepatotoxicity in rats / A. K. Dash, J. Mishra, D. K. Dash // *Medicus*. — 2021. — № 6 (42). — P. 14–19

11. Rubenstein J. H. The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs / J. H. Rubenstein, L. Laine // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2004. — Vol. 20. — № 4. — P. 373–380. — DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x.

12. Понамарев В. С. Влияние препарата «Гепатон» на реакции перекисного окисления липидов / В. С. Понамарев, О. С. Попова // *Международный вестник ветеринарии*. — 2020. — № 2. — С. 112–115. — DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.2.112

13. Андреева Н. Л. Влияние Гепатона на ректальную температуру и длительность гексеналового сна / Н. Л. Андреева, В. С. Понамарев, М. С. Голодяева // *Международный вестник ветеринарии*. — 2019. — № 3. — С. 44–47

14. Erukainure O. L. Short-Term Feeding of Fibre-Enriched Biscuits: Protective Effect against Hepatotoxicity in Diabetic Rats / O. L. Erukainure, O. O. Oladunmoye, O. C. Obode [et al.] // *Biochemistry Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 868937. — DOI 10.1155/2015/868937

15. Бушма М. И. Системы пол и биотрансформации этанола в печени как маркеры предрасположенности к гепатотоксичности этанола / М. И. Бушма, Ю. Г. Амбрушкевич, С. М. Зиматкин [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2002. — Т. 134. — № 12. — С. 693–696

16. Александрова А. В. Комплексный подход к изучению гепатотоксичности ксенобиотиков в условиях микроциркуляции / А. В. Александрова, Н. В. Пулькова, Д. А. Сахаров // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2016. — Т. 161. — № 1. — С. 60–63

17. Kikkawa R. In vivo hepatotoxicity study of rats in comparison with in vitro hepatotoxicity screening system / R. Kikkawa, M. Fujikawa, T. Yamamoto [et al.] // *Journal of Toxicological Sciences*. — 2006. — Vol. 31. — № 1. — P. 23–34. — DOI: 10.2131/jts.31.23

18. Шифрин О. Лекарственная гепатотоксичность и нестероидные противовоспалительные препараты / О. Шифрин // *Врач*. — 2008. — № 9. — С. 16–18

19. Чешевик В. Т. Механизмы гепатотоксичности и гепатопротекции: дисфункция митохондрий при остром и хроническом поражении печени и ее коррекция / В. Т. Чешевик, Е. А. Лапшина, И. К. Дремза [и др.] // *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: Международная научная конференция: Десятый съезд белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков: сборник статей: в 2 частях, Минск, 19–21 июня 2012 года*. — Минск : Белорусский государственный университет, 2012. — С. 399–401

20. Liu B. The hepatotoxicity of altrazine exposure in mice involves the intestinal microbiota / B. Liu, Q. Zeng, H. Chen [et al.] // *Chemosphere*. — 2021. — Vol. 272. — P. 129572. — DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129572

References in English

1. Ingawale D. K. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion. / D. K. Ingawale, S. K. Mandlik, S. R. Naik // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. — 2014. — 37(1). — P. 118–133. — DOI: 10.1016/j.etap.2013.08.015

2. Kostrova A. V. Nekotorye aspekty proverki bezopasnosti gepatoprotektora na rastitel'noj osnove [Some aspects of testing the safety of a plant-based hepatoprotector] / A. V. Kostrova, V. S. Ponomarev // XXII Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta: Materialy konferencii, Nizhnevartovsk, 06–07 aprelya 2020 goda [XXII All-Russian Scientific and Practical Conference of Nizhnevartovsk State University: Conference Proceedings] / scientific editor D.A. Pogonysh. — Nizhnevartovsk : Nizhnevartovsk State University, 2020. — P. 25–28 [in Russian]

3. Limaye P. B. Investigation of the mechanisms of progression and regression of acute liver injury initiated by model hepatotoxicants / P. B. Limaye. — 2004. — P. 1

4. Kostrova A. S. Sovremennye gepatotoksikanty [Modern hepatotoxicants] / A. S. Kostrova // *Teoriya i praktika veterinarnoj farmacii, ekologii i toksikologii v APK: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 100-letiyu kafedry farmakologii i toksikologii SPbGUVM, Sankt-Peterburg, 19–21 maya 2021 goda* [Theory and practice of veterinary pharmacy, ecology and toxicology in the agro-industrial complex: materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Department of Pharmacology and Toxicology, SPbSUVM]. — St. Petersburg : St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2021. — P. 123–124 [in Russian]

5. Pingili R. B. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: Evidence from preclinical studies / R. B. Pingili, S. R. Challa, A. K. Pawar [et al.] // *Phytotherapy Research*. — 2020. — Vol. 34. — No. 1. — P. 5–32. — DOI: 10.1002/ptr.6503

6. Kovalenko E. YU. Osobennosti gepatotoksichnosti lekarstvennyh sredstv: akcent na bezopasnost' naznacheniya [Peculiarities of drug hepatotoxicity: emphasis on the safety of prescription] / E. YU. Kovalenko // *Vestnik problem biologii i mediciny* [Bulletin of Problems of Biology and Medicine]. — 2014. — Vol. 4. — № 4 (116). — P. 76–82 [in Russian]

7. Fromenty B. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity / B. Fromenty, D. Pessayre // *Pharmacology & Therapeutics*. — 1995. — Vol. 67. — No 1. — P. 101–154. — DOI: 10.1016/0163-7258(95)00012-6

8. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. — 2nd ed. — М. : Medicina [Moscow: Publishing house "Medicine"], 2005. — 832 p. [in Russian]

9. Ponomarev V. S. Biohimicheskie pokazateli krovi eksperimental'nykh zhivotnykh pri lechenii preparatom "Gepaton" i preparatami sravneniya toksicheskogo porazheniya pecheni, vyzvannogo dihloretanom [Biochemical parameters of the blood of

experimental animals in the treatment with the drug "Hepaton" and comparators of toxic liver damage caused by dichloroethane] / V. S. Ponamarev, N. L. Andreeva, E. S. Koroleva [et al.] // *Biotekhnologiya: vzglyad v budushchee, Stavropol'*, 16 aprelya 2020 goda [Biotechnology: a look into the future]. — Stavropol': Stavropol'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2020. — P. 19–21 [in Russian]

10. Dash A. K. Hepatoprotective activity of leaves of *Ocimum canum* Linn against thioacetamide induced hepatotoxicity in rats / A. K. Dash, J. Mishra, D. K. Dash // *Medicus*. — 2021. — No. 6 (42). — P. 14–19

11. Rubenstein J. H. The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs / J. H. Rubenstein, L. Laine // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2004. — Vol. 20. — No. 4. — P. 373–380. — DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x

12. Ponamarev V. S. Vliyanie preparata "Gepaton" na reakcii perekisnogo okisleniya lipidov [Influence of the drug "Hepaton" on the reaction of lipid peroxidation] / V. S. Ponamarev, O. S. Popova // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2020. — № 2. — P. 112–115. — DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.2.112 [in Russian]

13. Andreeva N. L. Vliyanie Gepatona na rektal'nyu temperaturu i dlitel'nost' geksenalovogo sna [Effect of Hepaton on rectal temperature and duration of hexenal sleep] / N. L. Andreeva, V. S. Ponamarev, M. S. Golodyaeva // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii* [International Veterinary Bulletin]. — 2019. — № 3. — P. 44–47 [in Russian]

14. Erukainure O. L. Short-Term Feeding of Fibre-Enriched Biscuits: Protective Effect against Hepatotoxicity in Diabetic Rats / O. L. Erukainure, O. O. Oladunmoye, O. C. Obode [et al.] // *Biochemistry Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 868937. — DOI: 10.1155/2015/868937

15. Bushma M. I. Sistemy pol i biotransformacii etanola v pecheni kak markery predispozozhennosti k gepatotoksichnosti etanola [Systems of sex and biotransformation of ethanol in the liver as markers of susceptibility to ethanol hepatotoxicity] / M. I. Bushma, YU. G. Ambrushkevich, S. M. Zimatkin [et al.] // *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. — 2002. — Vol. 134. — № 12. — P. 693–696 [in Russian]

16. Aleksandrova A. V. Kompleksnyj podhod k izucheniyu gepatotoksichnosti ksenobiotikov v usloviyah mikrocirkulyacii [Complex approach to the study of hepatotoxicity of xenobiotics under microcirculation conditions] / A. V. Aleksandrova, N. V. Pul'kova, D. A. Saharov // *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. — 2016. — Vol. 161. — № 1. — P. 60–63 [in Russian]

17. Kikkawa R. In vivo hepatotoxicity study of rats in comparison with in vitro hepatotoxicity screening system / R. Kikkawa, M. Fujikawa, T. Yamamoto [et al.] // *Journal of Toxicological Sciences*. — 2006. — Vol. 31. — No. 1. — P. 23–34. — DOI: 10.2131/jts.31.23.

18. SHifrin O. Lekarstvennaya gepatotoksichnost' i nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty [Medicinal hepatotoxicity and non-steroidal anti-inflammatory drugs] / O. SHifrin // *Vrach* [Doctor]. — 2008. — № 9. — P. 16–18 [in Russian]

19. CHeshchevik V. T. Mekhanizmy gepatotoksichnosti i gepatoprotekcii: disfunkciya mitohondrij pri ostrom i hronicheskom porazhenii pecheni i ee korrekciya [Mechanisms of hepatotoxicity and hepatoprotection: mitochondrial dysfunction in acute and chronic liver damage and its correction] / V. T. CHeshchevik, E. A. Lapshina, I. K. Dremza [i dr.] // *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funkcionirovaniya biosistem: Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya: Desyatyj s"ezd belorusskogo obshchestvennogo ob"edineniya fotobiologov i biofizikov: sbornik statej: v 2 chastyah, Minsk, 19–21 iyunya 2012 goda. [Molecular, Membrane and Cellular Basis for the Functioning of Biosystems: International Scientific Conference: Tenth Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists: collection of articles]* — Minsk : Belorusskij gosudarstvennyj universitet, 2012. — P. 399–401 [in Russian]

20. Liu B. The hepatotoxicity of altrazine exposure in mice involves the intestinal microbiota / B. Liu, Q. Zeng, H. Chen [et al.] // *Chemosphere*. — 2021. — Vol. 272. — P. 129572. — DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129572