



ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ, И ЕГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОЕДИНЕНИЕМ ЦИНКА

Хамроев Х.Н.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Установлено, что этанол в дозе 12 г/кг у экспериментальных животных (белые нелинейные крысы-самцы) оказывает выраженное повреждающее действие на печень, что проявляется в статистически значимом повышении активности печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), развитии гипогликемии, а морфологически – в развитии белковой и гидронической дистрофии. Доказано, что применение нового хелатного соединения цинка (2,8,9-тригидроцинкатрана) в экспериментальной коррекции острого отравления этанолом способствует уменьшению метаболических и морфологических нарушений.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, острое отравление этанолом, алкогольдегидрогеназа, 2,8,9-тригидроцинкатран

TOXIC LIVER DAMAGE IN ACUTE PHASE OF ETHANOL INTOXICATION AND ITS EXPERIMENTAL CORRECTION WITH CHELATE ZINC COMPOUND

Khamroyev Kh.N.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

It was established, that ethanol in the dose of 12 g/kg in experimental animals (white non-inbred male rats) had expressed damaging effect on the liver, that is shown in statistically significant increase of activity of hepatic enzymes (alanine aminotransferase, alkaline phosphatase), hypoglycemia, development of albuminous and hydropic degeneration. It is proved, that application of new chelate zinc (2,8,9-trigidrotsinkatrane) in experimental correction of acute ethanol poisoning promotes reduction of metabolic and morphological derangements.

Key words: toxic liver damage, acute ethanol poisoning, alcohol dehydrogenase, 2,8,9-trihydrozincatrane

JIGARNI ETANOL BILAN ZAHARLANISHINING O'TKIR BOSQICHIDA VA UNING RUX BILAN EKSPERIMENTAL KORREKSIYA QILINGANDA MORFOLOGIK O'ZGARISHLARNI O'RGANISH

Hamroyev X.N.

Buxoro Davlat tibbiyot instituti

✓ Rezume

Aniqlanishicha, eksperimental hayvonlarda 12 g / kg dozada etanol (oq zotsiz kalamushlar) jigarga zarar yetkazuvchi ta'sir ko'rsatadi, bu jigar fermentlari (alanin aminotransferaza, ishqoriy fosfataza) faolligining statistik jihatdan sezilarli darajada oshishi, gipoglikemiya va morfologik - oqsil va gidropik distrofiya rivojlanishida namoyon bo'ladi. O'tkir etanol bilan zaharlanishni eksperimental tuzatishda Rux birikmasidan (2,8,9-trihidrozininkatran) foydalanish metabolik va morfologik kasalliklarni kamaytirishga yordam berishi isbotlangan.

Kalit so'zlar: Jigarning toksik zararlanishi, etanol bilan zaharlash, rux sulfat.

Актуальность

Ежегодно в мире регистрируется примерно 80000 случаев острого отравления этанолом (ООЭ) [1, 4]. Значительные величины смертности от них обусловлены большими масштабами алкоголизации населения, а также количеством употребляемых недоброкачественных алкогольных напитков и технических спиртосодержащих жидкостей. Острые отравления этанолом являются серьезной медико-биологической проблемой [5]. Тяжесть ООЭ определяется степенью повреждения внутренних органов, что связано как с неспецифическими физико-химическими свойствами и мембранотропным эффектом первичных низкомолекулярных спиртов, так и со специфическими воздействиями на структуры центральной нервной системы, к которым они проявляют повышенную афинность (нейротропность, нейро токсичность, наркотическое действие) [9, 20]. Морфологически наиболее существенные изменения наблюдаются в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие), поражение которых в значительной степени определяет картину и тяжесть отравления этанолом в его острой фазе [18, 19]. В последние годы достигнуты известные успехи в исследовании патогенеза ООЭ [8]. Однако по-прежнему высокая летальность предполагает необходимость более углубленного изучения патогенетических механизмов и дальнейший поиск способов лечения этой опаснейшей социальной болезни, тем более что терапия ООЭ не предполагает применения специфических процедур и проводится по общим правилам лечения отравлений [3]. Вместе с тем, ранее в результате экспериментально-биологического моделирования с однократным внутрижелудочным введением этанола в дозе 12 г/кг нами было установлено, что применение нового хелатного соединения цинка 2,8,9-тригидроцинкатрана (2,8,9-ТГЦА) в экспериментальной коррекции ООЭ способствует повышению выживаемости подопытных животных [17]. В исследовании [7] доказано, что 2,8,9-ТГЦА, применяемый в качестве протектора при ООЭ, практически полностью нормализует параметры метаболической системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и липидного обмена.

Целью настоящего исследования являлось изучение функций печени в условиях моделирования ООЭ с выяснением возможных корригирующих эффектов 2,8,9-ТГЦА на печень экспериментальных животных как основной орган метаболизма этанола.

Материал и методы

Все исследования выполнены на 108 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г разведения специализированного вивария (ветеринарное удостоверение 5 № 0018942). На протяжении всего эксперимента крысы содержались в пластиковых клетках при естественном освещении, со свободным доступом к сбалансированному брикетированному комбикорму и воде. Чтобы избежать влияния суточных биоритмов на величины показателей, взятие крови после декапитации осуществляли в одно и то же время (10.00–10.30). Все животные были разделены на три серии по 36 крыс в каждой: 1) интактный контроль ($n = 12$); 2) позитивный контроль ($n = 12$), животным перорально вводили только этанол (40 об. %) в дозе 12 г/кг, однократно; 3) экспериментальные крысы ($n = 12$), которым сразу после моделирования ООЭ внутрижелудочно однократно вводили этанольный (5 об. %) раствор 2,8,9-ТГЦА (экспериментальная коррекция) в протективной дозе 4 мг/кг. Интактные животные получали только воду из поилок в режиме свободного доступа. Хелатное соединение цинка 2,8,9-ТГЦА является внутримолекулярным трициклическим комплексом трис(2-гидроксиэтил) амина (триэтанолamina) с диацетатом цинка, отвечающим формуле $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn} \cdot [(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{N}]$. Исследуемое соединение было синтезировано в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского и предоставлено центром внедрения технологий «Инноком» (г.Иркутск). Это порошок белого цвета, плохо растворимый в воде и растворимый в этаноле (5 % об.). Соотношение триэтанолamina с диацетатом цинка – 1:1. Подлинность химической структуры 2,8,9-ТГЦА подтверждена ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Все исследования выполнены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными, изложенными в следующих нормативно-правовых документах: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ Узбекистан № 5 от 15.03.2017 г.) [11], «Правила лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ УР № 5н от 15.03.2017 г.) [12]. Биосубстрат у подопытных и контрольных животных брался прижизненно, за исключением срока 3 сутки (у выживших животных). В сыворотке крови подопытных и контрольных животных на биохимическом анализаторе с

использованием стандартных наборов реактивов (согласно приложенным к ним инструкциям) определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ, ед/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ, ммоль Р/ч·л) – кинетическим методом, уровни глюкозы (ммоль/л) – глюкозооксидазным методом, общего белка (г/л) – биуретовым методом. Активность ЩФ в гомогенате печени определяли по методу А. Bodansky [14]. В качестве субстрата брали β -глицерофосфат натрия в медиальном буфере (рН = 9,6). Активность фермента выражали в мг неорганического фосфора, отщепившегося от β -глицерофосфата натрия в течение одного часа инкубации при 37 °С на 1 г сырой ткани (мг Р/ч·г). Содержание гликогена в гомогенате печени определяли по методу S. Seifter [14]. Метод основан на способности гликогена давать с антроном в концентрированной серной кислоте при нагревании синюю окраску, интенсивность которой пропорциональна концентрации гликогена. Содержание гликогена выражали в г/кг сырой ткани. Материалом для гистологических и гистохимических исследований служили фрагменты печени подопытных и контрольных крыс. Органы фиксировали в 10% нейтральном формалине, осуществляли проводку и заливку в парафин + воск. С каждого блока получали серийные срезы (5 мкм) и окрашивали их гематоксилин-эозином [10]. В нефиксированных срезах печени (10 мкм), приготовленных на криостате, гистохимически определяли содержание общих липидов (судан III), гликогена (по Мак-Манусу), активность ЩФ (по Берстону), сукцинатдегидрогеназы (СДГ, по Нахласу), моноаминоксидазы (МАО, по Гленнеру), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, по Гессу, Скарпелли и Пирсу) [13]. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. Вычисляли среднее арифметическое значение (М), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m). Проводили предварительную экспертную оценку на предмет применимости параметрических t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера. В случае, когда различия между количественными признаками были выявлены и пот-, и F-критерию (проблема Фишера – Беренса), применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия между экспериментальными данными, полученными в группах опыта и контроля, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Через 30 минут после получения животными растворов этанола и 2,8,9-ТГЦА уровень АлАТ в опыте не отличался от такового в интактном контроле ($p > 0,05$), в то же время активность ферментов в позитивном контроле достоверно превышала опытные величины (этанол + 2,8,9-ТГЦА) и данные интактного контроля – на 28,3 % и на 32,8 % соответственно. На 1-е сутки наблюдения отчетливо обозначилась картина повреждения печени: на фоне интактного контроля содержание АлАТ в сыворотке крови крыс, получивших только этанол в дозе 12 г/кг, было равным 190,6 % ($p < 0,0001$); в опыте же эта величина была значимо ниже – 132,1 % ($p < 0,01$). На 3-и сутки динамика одного из основных печеночных ферментов была сопоставима с таковой на сроке наблюдения 30 минут: недостоверное различие между содержанием АлАТ в опыте и интактном контроле, статистически значимое повышение активности фермента в позитивном контроле на фоне опыта (на 25,4 %) и интактного контроля (на 32,1 %). На сроке наблюдения 30 минут снижение уровня гликогена в гомогенате печени животных подопытной группы и группы позитивного контроля на фоне интактных крыс составило 40,0 % и 43,3 % соответственно; однако эти изменения не были статистически значимыми. На первые сутки уровень гликогена в позитивном контроле по сравнению с крысами, получившими этанол и 2,8,9-ТГЦА, достоверно понизился на 47,8 %; различие же между группами интактного и позитивного контроля достигло 57,1 %. На третьи сутки в динамике уровня гликогена в гомогенате печени крыс статистически значимых различий между группами не отмечено.

Уровень глюкозы в сыворотке крови животных (30 минут и 1 сутки) в количественных величинах показателя имел практически аналогичную динамику по сравнению с уровнем гликогена в гомогенате печени. Через 30 минут после введения крысам экспериментальных растворов реакция показателя оказалась наиболее выраженной у животных позитивного контроля (достоверное снижение на 28,0 % по сравнению с интактными крысами), в опыте содержание глюкозы снизилось лишь на 10,8 % ($p > 0,05$). В дальнейшем, на первые сутки сывороточный уровень глюкозы у подопытных животных достиг величины интактного контроля. По сравнению с этими группами данный показатель в позитивном контроле достоверно снизился на 39,6–40,1 %. На третьи сутки наблюдения продолжился дальнейший рост содержания глюкозы у крыс, получивших коррекцию ООЭ ($p > 0,05$). В группе животных,

которым вводили только этанол в дозе 12 г/кг, уровень глюкозы приблизился к величинам опыта и интактного контроля ($p > 0,05$). На сроке наблюдения 30 минут содержание общего белка в сыворотке крови животных являлось относительно стабильным, значимых различий между группами отмечено не было. На первые сутки достоверное снижение содержания общего белка в опыте по сравнению с интактными крысами составило 23,6 %, тогда как в позитивном контроле это различие увеличилось до 37,5 %. На третьи сутки наблюдения показатель в сыворотке крови подопытных животных вновь выравнивался, превысив значения интактного контроля на 4,4 % ($p > 0,05$). По сравнению с этими группами снижение уровня общего белка в позитивном контроле прекратилось (различия составили 20,6–23,9 %), но эти изменения не были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Активность ЩФ в гомогенате печени животных на сроке наблюдения 30 минут возрастала в группах опыта (на 14,9 %; $p > 0,05$) и позитивного контроля (на 27,7 %; $p < 0,01$). На первые сутки достоверный прирост показателя в опыте составил уже 25,0 % от уровня интактного контроля, тогда как в позитивном контроле – 34,6 %. Даже на третьи сутки в группе позитивного контроля уровень активности ЩФ в гомогенате печени, в отличие от данных опыта, не вернулся к уровню интактного контроля (достоверное увеличение на 24,5 %). Уровень активности ЩФ в сыворотке крови животных имел ту же направленность различий в группах, что и в гомогенате печени. Вместе с тем на всех сроках наблюдения уровень фермента в опыте практически не отличался от интактного контроля ($p > 0,05$). Достоверный рост показателя на 39,1–45,5 % отмечен лишь в позитивном контроле на первые сутки. На третьи сутки наблюдения показатель утратил диагностическую информативность (табл. 1).

При патоморфологическом исследовании в позитивном контроле на сроке наблюдения 30 минут у подопытных животных в печени были выявлены следующие изменения: очаги умеренно выраженного полнокровия центральных вен и синусоидов. Цитоплазма гепатоцитов выглядела зернистой, что указывало на проявления умеренной белковой дистрофии. Клетки Купфера были набухшими, но количество их не увеличено. Эпителий желчных протоков оставался неизменным, очагов пролиферации не отмечено. В портальных трактах явлений воспалительной инфильтрации не выявлено. На первые сутки после введения этанола в дозе 12 г/кг у выживших животных на вскрытии отмечалась более бледная (светло-коричневая) окраска печени. Было выявлено выраженное полнокровие сосудов в системе портальных вен, очаги полнокровия синусоидов. Гепатоциты – с явными признаками белковой и гидропической дистрофии, вплоть до полного отсутствия цитоплазмы (вид баллонной дистрофии) с гиперхромными ядрами. Клетки Купфера увеличены в размерах. У погибших животных печень выглядела отечной и полнокровной. При микроскопическом исследовании выявлено тотальное полнокровие синусоидов и центральных вен.

На третьи сутки в печени отмечалось полнокровие центральных вен и очаги расширенных синусоидов со скоплениями эритроцитов. Гепатоциты – с умеренными проявлениями белковой дистрофии с просветлением перинуклеарных зон. Отмечено увеличение количества клеток Купфера и лимфоцитов. При гистохимическом исследовании печени животных, получивших этанол в дозе 12 г/кг, на первые сутки по сравнению с интактным контролем выявлено увеличение содержания общих липидов на 2–3 балла, увеличение активности ЩФ на 3–4 балла по сравнению с интактным контролем, снижение активности СДГ, МАО и ЛДГ на 2–3 балла, диффузное снижение содержания гликогена на 2–3 балла. Морфологические изменения печени подопытных крыс имели меньшую степень выраженности по сравнению с позитивным контролем. Так, на первые сутки наблюдения отмечались лишь единичные очаги вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов в области триады и умеренно выраженное застойное полнокровие центральной вены и капилляров. При гистохимическом исследовании печени подопытных крыс отмечено повышение активности ЛДГ, СДГ и МАО на 1–2 балла, повышение содержания гликогена на 2–3 балла по сравнению с позитивным контролем. Активность ЩФ в желчных капиллярах печени подопытных животных снизилась на 2–3 балла, уровень общих липидов – на 1–2 балла относительно позитивного контроля. В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что этанол в дозе 12 г/кг оказывает выраженное повреждающее действие на печень животных в группах позитивного контроля, о чем свидетельствовал рост активности АлАТ на сроках наблюдения 30 минут и первые сутки. Уровни другого печеночного фермента (ЩФ) в сыворотке крови и гомогенате печени на первые сутки наблюдения также достоверно возрастали. Повышение активности ЩФ в сыворотке крови в группах позитивного контроля связано со специфическими признаками

холестаза и с повышением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. Кроме того, активация ЩФ в биосредах может быть вызвана нарушением способности клеток печени к катаболизму всех фракций этого фермента [6]. Как оказалось, этот феномен характерен не только для хронической алкогольной интоксикации, но и для ООЭ. Метаболизм этанола в печени, протекающий в основном по дегидрогеназному пути, сопровождается значительным уменьшением уровня НАД⁺ и увеличением содержания НАДН, вследствие чего снижается доступность НАД⁺ для окислительно-восстановительных реакций, необходимых для поддержания глюконеогенеза. Следовательно, уровень глюкозы в крови снижается [2]. Повышенное соотношение НАДН/НАД⁺ «направляет» оксалоацетат в сторону образования малата, снижая его доступность для фосфоенолпируваткарбоксикиназы, т.е. для глюконеогенеза. Поэтому нормальная последовательность глюконеогенеза из пирувата блокируется, что приводит к уменьшению выхода глюкозы из печени и к гипогликемии [15]. Вместе с тем, мы полагаем, что механизм, описанный выше, реализуется на более поздних этапах ООЭ, т.е. при полном голодании экспериментального животного. В ранние сроки после введения крысам этанола, исходя из теоретических представлений, ведущую роль должна играть мобилизация моносахарида из печеночного депо гликогена. Поскольку этанол вызывает поражение гепатоцитов, то можно предположить, что в этих условиях будет наблюдаться дефицит глюкозы в организме. Действительно, как показали наши исследования, уже в самые ранние сроки ООЭ статистически значимое снижение содержания глюкозы в сыворотке крови идет параллельно с истощением депо гликогена. Выявленная нами гипогликемия, по данным литературы [16], связана также с активацией ЩФ, которая ответственна за дефосфорилирование фосфатных эфиров моносахаридов. В подопытных группах (моделирование ООЭ +2,8,9-ТГЦА) было отмечено достоверное ($p < 0,05-0,001$) снижение сывороточных уровней АЛАТ на всех сроках наблюдения по сравнению с группами позитивного контроля.

Активность ЩФ в сыворотке крови подопытных крыс на протяжении всего эксперимента практически не отличалась от интактного контроля, что также свидетельствовало об уменьшении тяжести повреждения печени. Введение подопытным животным 2,8,9-ТГЦА в протективной дозе 4 мг/кг после воздействия этанолом в дозе 12 г/кг оказало стимулирующее влияние на метаболические процессы в организме, что проявилось в достоверном росте уровней гликогена (в гомогенате печени) и глюкозы (в сыворотке крови) на первые сутки наблюдения по сравнению с позитивным контролем. Тенденция к стабилизации процессов метаболизма является следствием того, что ингибирование хелатным соединением цинка активности АДГ препятствует образованию избыточного ацетальдегида.

Заключение

Таким образом, однократное внутрижелудочное введение 2,8,9-ТГЦА в организм подопытных крыс положительно влияет на показатели состояния функций печени при ООЭ, стимулируя процессы глюконеогенеза и способствуя восстановлению содержания общего белка в сыворотке крови до уровня интактного контроля. Полученные в ходе экспериментального исследования данные позволили установить, что этанол в дозе 12 г/кг у всех экспериментальных животных оказывает выраженное повреждающее действие на печень, что проявляется в статистически значимом повышении активности печеночных ферментов (АЛАТ, ЩФ), гипогликемии, а морфологически – в развитии белковой и гидропической дистрофии. Доказано, что применение 2,8,9-ТГЦА в экспериментальной коррекции ООЭ способствует уменьшению метаболических и морфологических нарушений, вследствие чего достоверно повышается выживаемость подопытных животных. Цинксодержащий протектор 2,8,9-ТГЦА и способ лечения ООЭ с его использованием защищены патентом [17], это создает основу для проведения клинических испытаний данного химического соединения и его последующего внедрения в медицинскую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терёхин Г.А., Терёхина Н.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2010. – № 2. – С. 15–17.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Головокружение как маргинальный симптом гипогликемии // Consilium Medicum: электронный научный журнал. – 2001. – Т. 4,

- № 15 [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.old.consilium-edicum.com/media/consilium/01_15c/22.shtml (дата обращения 25.11.2011).
3. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика и лечение). – СПб.: Лань, 2000. – 112 с.
 4. Васильева Е.В., Морозов Ю.Е., Лопаткин О.Н., Зарубин В.В. и др. Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях // Суд.-мед. экспертиза. – 2004. Т. 47, № 2. – С. 23–27.
 5. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. – Томск – Чита: Издательство «Иван Федоров», 2012. – 164 с.
 6. Журавлева Л.В., Колесник Н.Т. Влияние алкоголя на некоторые функции печени // Врач. дело. – 1986. – № 10. – С. 72–74.
 7. Колесников С.И., Машанов А.В., Власов Б.Я., Юшков Г.Г. Окислительный стресс как патогенетическое звено острого отравления этанолом и его коррекция хелатным соединением цинка // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 1 (83). – С. 115–119.
 8. Курпякова А.Ф., Чепур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А. и др. Особенности детоксикационных свойств серосодержащих веществ при тяжелом отравлении крыс этанолом // Токсикол. вестн. – 2012. – № 1. – С. 16–19.
 9. Лужников Е.А., Петров С.И., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б. и др. Особенности детоксикационной терапии при острых отравлениях этанолом с учетом преморбидного фактора // Токсикол. вестн. – 2007. – № 2. – С. 16–24.
 10. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.
 11. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.infopravo.by.ru/fed1991/ch03/akt15487.shtm> (дата обращения: 07.06.2011).
 12. 07.06.2011).
 13. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития УЗБЕКИСТАН от 15 марта 2010 г. № 5н [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://lex.uz/docs/3138116_5&resgroup=5&reslocale=RU (дата обращения: 07.06.2011).
 14. Пирс Э. Гистохимия. Теоретическая и практическая; пер. с англ. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. – 962 с.
 15. Портяная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова П.А., Новохатский Н.К. и др. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте Под ред. М.Ф. Савченкова, В.М. Прусакова. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. – 216 с.
 16. Причины гипогликемии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rusmedserver.ru/razdel26/119.html> (дата обращения: 28.11.2011).
 17. Рослый И.М., Абрамов С.В. Гипотеза: адаптивное значение ферментами // Патол. физиол. И эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 5–9.
 18. Цинксодержащий антидот отравления этанолом и способ лечения с его использованием: пат. 2418580 Рос. Федерация: МПК А61К 31/133, А61К 33/30, А61Р 39/02 / Воронков М.Г., Кузнецова Г.А., Федорин А.Ю., Юшков Г.Г., Машанов А.В., Малышкина Н.А., Расулов М.М.; заявители – Воронков М.Г., Федорин А.Ю.; патентообладатели – Воронков М.Г., Федорин А.Ю. – № 2009149343/15; заявл. 29.12.2009; опубл. 20.05.2011, бюл. № 14. – 1 с.
 19. Clemens D.L. Effects of ethanol on hepatic cellular replication and cell cycle progression // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 37. – P. 4955–4959.
 20. Karinch A.M., Martin J.H., Vary T.C. Acute and chronic ethanol consumption differentially impact pathways limiting hepatic protein synthesis // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295, N 1. – P. E3–E9.
 21. Zhang C., Tian X., Luo Y., Meng X. Ginkgolide B attenuates ethanol-induced neurotoxicity through regulating NADPH oxidases // Toxicology. – 2011. – Vol. 287, N 1–3. – P. 124–130.

Поступила 09.06.2022