

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЕНТА НА ОСНОВЕ МОНТМОРИЛЛОНИТА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА<sup>1</sup>

### Аннотация.

*Актуальность и цели.* Проведена оценка дезинтоксикационных свойств энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim\_04.

*Материалы и методы.* Объект исследования – опытный образец энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim\_04. Исследование проведено на лабораторных крысах линии Wistar. Острое токсическое повреждение печени вызывали внутрижелудочным введением 1 мл 50 % тетрахлорметана в течение 6 дней и однократным внутрибрюшинным введением липополисахарида *S. typhi* 20 мкг/кг на 7 день. Водные суспензии энтеросорбентов вводили внутрижелудочно с 3 по 6 день.

*Результаты.* При применении энтеросорбента под шифром Crim\_04 на модели острого токсического повреждения печени активность аспаратамино-трансферазы в плазме крови крыс составила  $315,2 \pm 4,2$  Ед/л, активность аланинаминотрансферазы –  $121,6 \pm 3,1$  Ед/л, происходило уменьшение активности щелочной фосфатазы до  $208,4 \pm 4,5$  Ед/л, снижение уровней мочевины до  $7,9 \pm 1,9$  ммоль/л, креатинина до  $89,5 \pm 3,3$  мкмоль/л и общего билирубина до  $6,9 \pm 1,4$  мкмоль/л, что было значительно ниже, чем в контрольной группе. Этот эффект носил дозозависимый характер и подтвержден при морфологическом исследовании.

*Заключение.* Энтеросорбент под шифром Crim\_04 обладает дозозависимым дезинтоксикационным эффектом на модели острого повреждения печени.

**Ключевые слова:** энтеросорбция, энтеросорбенты, монтмориллонит, токсический гепатит

A. N. Tishin, M. V. Pokrovskiy

## A STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF A MONTMORILLONITE-BASED ENTEROSORBENT ON THE MODEL OF ACUTE TOXIC HEPATITIS

### Abstract.

*Background.* Evaluation of detoxification properties of enterosorbent on the basis of montmorillonite under the laboratory code Crim\_04.

*Materials and methods.* The object of the study is a prototype of an enterosorbent based on montmorillonite under the laboratory code Crim\_04. The study was carried out by laboratory rats of the Wistar line. Acute toxic damage to the liver

---

<sup>1</sup> Исследование выполнено в ходе первого этапа государственного контракта № 14.N08.11.0109 от 19.09.2016.

© 2018 Тишин А. Н., Покровский М. В. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

caused intragastric administration of 1 ml of 50 % carbon tetrachloride for 6 days and a single intraperitoneal injection of *S. typhi* lipopolysaccharide 20 µg/kg on day 7. Water suspensions of enterosorbents were administered intragastrically from 3 to 6 days.

**Results.** When using enterosorbent under the Crim\_04 cipher on the model of acute toxic liver damage, the activity of aspartate aminotransferase in rat blood plasma was  $315,2 \pm 4,2$  U/L, the activity of alanine aminotransferase was  $121,6 \pm 3,1$  U/L, the activity of alkaline phosphatase decreased to  $208,4 \pm 4,5$  U/L, decrease in urea levels to  $7,9 \pm 1,9$  mmol/l, creatinine to  $89,5 \pm 3,3$  µmol/l and total bilirubin up to  $6,9 \pm 1,4$  µmol/l, which was significantly lower than in the control group. This effect was dose-dependent and confirmed during morphological examination.

**Conclusion.** The enterosorbent under the Crim\_04 cipher has a dose-dependent detoxification effect on the model of acute liver damage.

**Key words:** enterosorption, enterosorbents, montmorillonite, toxic hepatitis

### Введение

Печень является одним из крупнейших внутренних органов в организме человека. В результате заболеваний печени значительно ухудшается гомеостаз организма [1]. Повреждение печени может быть вызвано токсическими химическими веществами, наркотиками, алкоголем, вирусными инфекциями. С учетом этого для тестирования гепатопротективного потенциала натуральных продуктов используются многочисленные экспериментальные модели повреждения печени [2]. Модель с введением четыреххлористого углерода (тетрахлорметана – ТХМ) широко используется для экспериментальной индукции острого или хронического токсического повреждения печени [3]. Метаболизм ТХМ приводит к образованию свободных радикалов, которые ковалентно связываются с рядом молекулярных структур, в частности, с мембранными липидами, повреждая их [4, 5].

По некоторым данным, свободные радикалы, образованные в результате метаболизма ТХМ, действуют на почки, сердце, легкие, яички, мозг, мышцы и кровь, повреждая их [6, 7]. В этой связи особое значение приобретает возможность удаления токсических продуктов из биологических сред организма. В настоящее время большую популярность приобрел такой вид эффективной терапии, как энтеросорбция. К основным механизмам действия энтеросорбентов в данной ситуации относят значительное усиление выведения в полость желудочно-кишечного тракта эндотоксинов из внутренних сред организма и опосредованное увеличение метаболизма и экскреции эндотоксинов органами детоксикации [8–11].

Цель работы: оценить дезинтоксикационные свойства энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim\_04 на модели острого токсического повреждения печени.

### Материалы и методы

Использовали самцов крыс линии Wistar массой  $200 \pm 0,7$  г, которые содержались в стандартных условиях вивария Белгородского государственного университета при температуре 22–24 °С со световым режимом 12/12. У животных был свободный доступ к воде и пище. Условия содержания и обращения с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве ЕС 2010/63/EU.

### Объект исследования

Опытный образец энтеросорбента Crim\_04 (ООО «Крымфармамед») представляет собой порошок от желтоватого или серовато-белого цвета до серовато- или коричневатого-жёлтого цвета с запахом ванилина. Массовая доля монтмориллонита составляет 62,4 %. Размер наиболее часто встречающихся частиц в суспензии составляет 7,08 мкм.

### Экспериментальные группы, препараты и дозы

При индукции острого токсического повреждения печени использовали ТХМ 50 % масляный раствор и липосахарид *S. thyphi* (ЛПС) [12]. Животные были разделены на группы:

**Группа I:** интактные животные – 0,9 % раствор натрия хлорида перорально 6 дней и внутрибрюшинно на 7-й день ( $n = 10$ );

**Группа II:** ТХМ (0,5 мл/кг) 1 раз в день внутривентриально, 6 дней + ЛПС *S. thyphi* 20 мкг/кг внутрибрюшинно 1 раз на 7-й день ( $n = 10$ );

**Группа III:** ТХМ (0,5 мл/кг) 1 раз в день внутривентриально, 6 дней + ЛПС *S. thyphi* 20 мкг/кг внутрибрюшинно 1 раз на 7-й день + энтеросорбент Crim\_04 внутривентриально 1 раз в день с 3-го по 6-й день в дозе **385 мг/кг** ( $n = 10$ );

**Группа IV:** ТХМ (0,5 мл/кг) 1 раз в день внутривентриально, 6 дней + ЛПС *S. thyphi* 20 мкг/кг внутрибрюшинно 1 раз на 7-й день + энтеросорбент Crim\_04 внутривентриально 1 раз в день с 3-го по 6-й день в дозе **770 мг/кг** ( $n = 10$ );

**Группа V:** ТХМ (0,5 мл/кг) 1 раз в день внутривентриально, 6 дней + ЛПС *S. thyphi* 20 мкг/кг внутрибрюшинно 1 раз на 7-й день + энтеросорбент Crim\_04 внутривентриально 1 раз в день с 3-го по 6-й день в дозе **1500 мг/кг** ( $n = 10$ );

**Группа VI:** ТХМ (0,5 мл/кг) 1 раз в день внутривентриально, 6 дней + ЛПС *S. thyphi* 20 мкг/кг внутрибрюшинно 1 раз на 7-й день + энтеросорбент Смекта® внутривентриально 1 раз в день с 3-го по 6-й день в дозе **770 мг/кг** ( $n = 10$ ).

Энтеросорбент под шифром Crim\_04 и препарат Смекта® применяли в виде водных суспензий внутривентриально через 12 ч после введения тетра-хлорметана. Дозы получены путем пересчета доз для животных со средней терапевтической дозы для человека. Крысам в контрольной группе вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора хлорида натрия. Через 24 ч после введения липополисахарида *S. thyphi* животных выводили из эксперимента под наркозом.

### Биохимическое исследование

Кровь забирали в пробирки с гепарином натрия в качестве антикоагулянта для дальнейшего определения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания мочевины, билирубина, креатинина в плазме крови. Биохимические показатели определялись с помощью стандартных наборов реактивов фирмы АО «Диакон» (Россия) на биохимическом анализаторе URIT-800 Vet (URIT Medical Electronic Co., Ltd., Китай).

### **Морфологическое исследование**

Для гистологического исследования у животных забирали участки ткани печени. При этом участки тканей фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Окраску проводили гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе «Микмед-6» (ЛОМО, Санкт-Петербург), анализ изображений осуществлялся с помощью программы «Микро-анализ Pro» (ООО «ЛОМО-Микросистемы», Санкт-Петербург).

### **Статистический анализ**

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 для Windows. Средние значения изучаемых показателей представлены в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Для анализа различий показателей между группами использовали  $t$ -критерий Стьюдента. Достоверным считали различие сравниваемых показателей при  $p < 0,05$ .

### **Результаты**

Животные в контрольной группе (ТХМ+ЛПС) к 8-му дню эксперимента были менее активны, заторможены, при прикосновении были более чувствительны, шерсть была взъерошена, зафиксировано снижение потребления пищи и увеличение потребления воды. В группах с введением энтеросорбентов Crim\_04 в дозах 770 и 1500 мг/кг и Смекта® в дозе 770 мг/кг животные были активны, подвижны, шерстяной покров гладкий, визуальных отличий то интактных животных зафиксировано не было.

Как и ожидалось, внутрижелудочное введение ТХМ вызывало значительное повышение активности АСТ и АЛТ, а также значительное повышение концентрации мочевины, креатинина и билирубина в плазме крови животных. Коэффициент де Ритиса уменьшался с 2,1 в группе интактных животных до 1,4 в группе негативного контроля.

При введении энтеросорбентов Crim\_04 и Смекта® активность АСТ и АЛТ в плазме крови животных снижалась, коэффициент де Ритиса повышался до 2,0. Уровни мочевины, креатинина и билирубина в плазме крови животных, которым вводили энтеросорбент Crim\_04, снижались относительно контрольной группы. Энтеросорбент Crim\_04 показывал самый высокий результат в дозах 770 и 1500 мг/кг без достоверной разницы в группах (рис. 1).

### **Морфологическое исследование**

Наличие и выраженность повреждения печени и других органов оценивали также гистологическим подходом. Нормальная популяция печеночных клеток и гомогенность ткани показаны в типичном образце печени из группы интактных животных (рис. 2,а). В препаратах печени крыс, получавших ТХМ и ЛПС, было выявлено наличие мелкоочагового некроза гепатоцитов, признаки крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, зернистой дистрофии гепатоцитов, некоторые гепатоциты имели вид перстневидных клеток. Регистрировалось полнокровие сосудов печени, умеренное расширение вен портальных трактов (рис. 2,б). В группах животных, получавших энтеросор-

бент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim\_04 в дозах 770 и 1500 мг/кг, некротических изменений выявлено не было. Структура печени сохраняла нормальную гистоархитектонику. Гепатоциты расположены типично. В некоторых препаратах обнаружены признаки мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов. Определяется умеренное полнокровие сосудов печени. Портальные тракты не расширены (рис. 2,з,д).

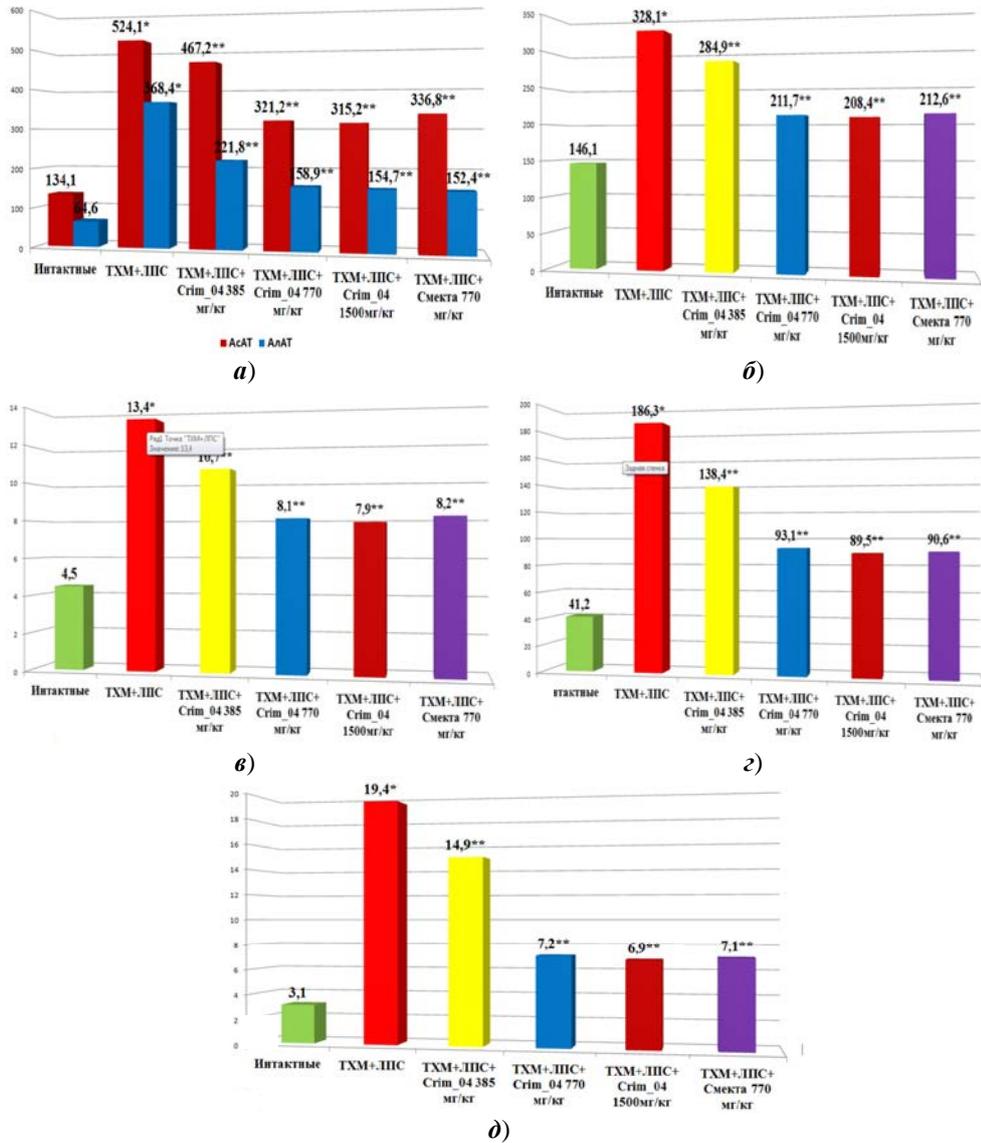


Рис. 1. Влияние применения энтеросорбента под шифром Crim\_04 на биохимические показатели крови крыс при моделировании острого токсического повреждения печени: **а** – активность АСТ и АЛТ (Ед/л); **б** – активность ЩФ (Ед/л); **в** – уровень мочевины (ммоль/л); **з** – уровень креатинина (мкмоль/л); **д** – уровень общего билирубина (мкмоль/л)

**Примечание.** \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении с контролем; \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными животными.

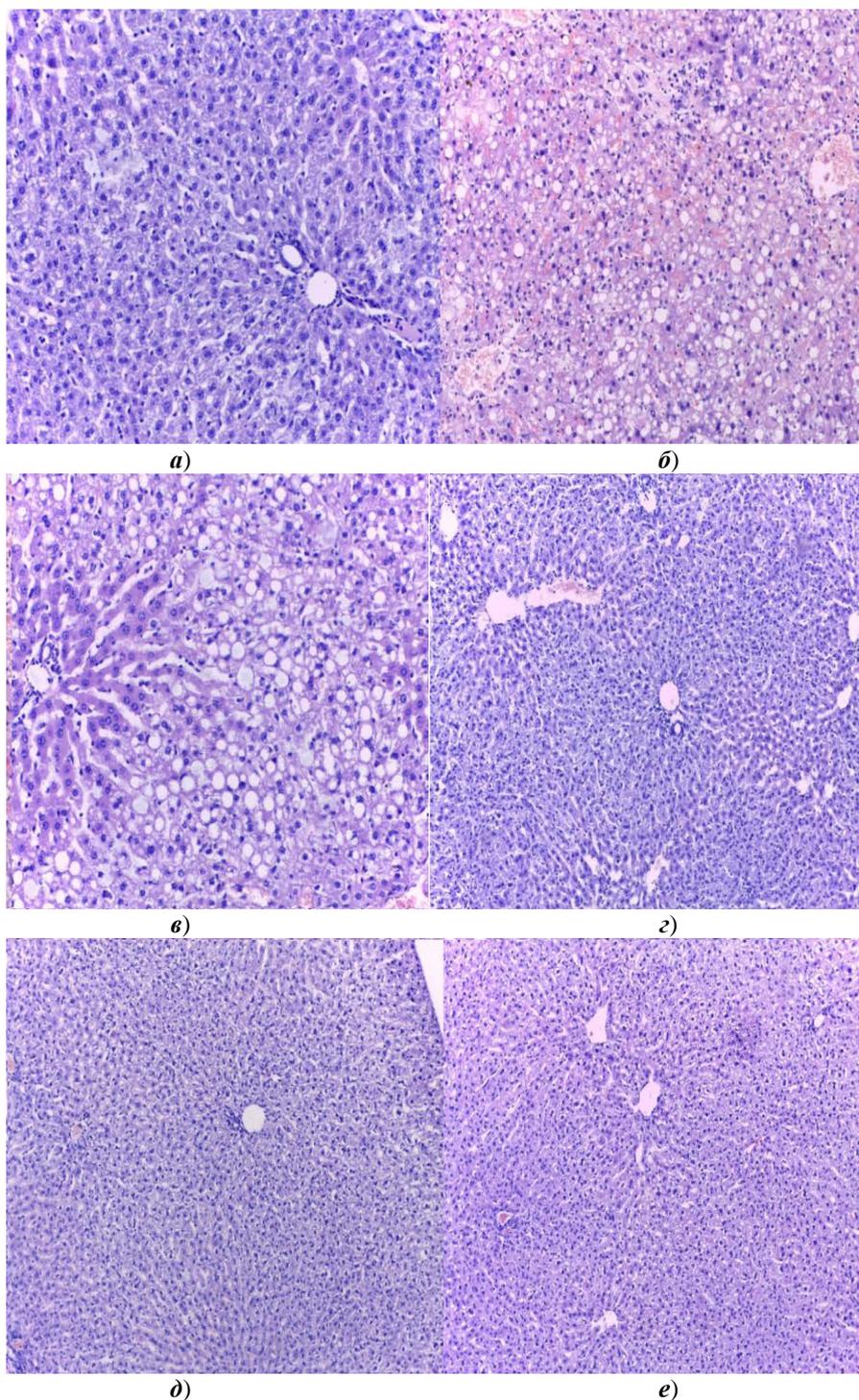


Рис. 2. Морфологическое исследование ткани печени ( $\times 100$ ):  
*a* – группа интактных животных; *б* – контрольная группа; *в* – энтеросорбент под шифром Сгim\_04 в дозе 385 мг/кг; *г* – энтеросорбент под шифром Сгim\_04 в дозе 770 мг/кг; *д* – энтеросорбент под шифром Сгim\_04 в дозе 1500 мг/кг; *е* – препарат Смекта<sup>®</sup> в дозе 770 мг/кг

При морфометрическом анализе ткани печени было выяснено, что при моделировании острого токсического повреждения печени объем гепатоцитов увеличивался из-за крупнокапельной жировой дистрофии, вследствие чего значительно уменьшался ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) в группе контрольных животных. Так, ЯЦИ в контрольной группе составил  $0,14 \pm 0,001$  против  $0,32 \pm 0,001$  для группы интактных животных. При применении энтеросорбента под шифром Crim\_04 наблюдается увеличение показателей ЯЦИ, достигая в группе животных, принимавших Crim\_04 в дозе 1500 мг/кг, уровня  $0,28 \pm 0,001$ .

### **Обсуждение**

Моделирование острого токсического поражения печени приводило к значительным биохимическим изменениям в плазме крови животных. В контрольной группе активность АСТ увеличивалась в 3,9 раза, активность АЛТ – в 5,7 раза, щелочной фосфатазы в 2,2 раза, повышались уровни мочевины почти в 3 раза, креатинина в 4,5 раза, общего билирубина в 6,2 раза по сравнению с группой интактных животных. Таким образом, при введении тетрахлорметана у животных наблюдались явления острого токсического гепатита, сопровождающегося синдромами цитолиза, холестаза и явлениями почечно-печеночной недостаточности [13]. Тот факт, что при моделировании острого токсического гепатита в большей степени повышалась активность АЛТ, это подтверждается снижением коэффициента де Ритиса, говорит о превалирующем патологическом процессе в печени, нежели в других тканях.

Холестаз определяется как механическое или функциональное прекращение выделения желчи во внутripеченочном или внепеченочном желчном протоке, при этом желчные компоненты переходят в кровь [12]. Вследствие этого происходит проникновение в кровь общего билирубина и щелочной фосфатазы, которые являются сывороточными маркерами холестаза.

Применение энтеросорбента на основе монтмориллонита под шифром Crim\_04 значительно уменьшало выраженность синдромов холестаза и цитолиза, снижая уровень и активность исследуемых биохимических показателей. Этот эффект энтеросорбента Crim\_04 носил дозозависимый характер. Энтеросорбент Crim\_04 показывал самый высокий результат в дозах 770 и 1500 мг/кг без увеличения эффекта с дальнейшим наращиванием дозы.

При морфологическом исследовании установлено также в дозах 770 и 1500 мг/кг предотвращение энтеросорбентом под шифром Crim\_04 развития некротических и дистрофических изменений ткани печени при моделировании острого токсического поражения печени.

Дезинтоксикационная и дистантная гепатопротективная активность монтмориллонит-содержащего энтеросорбента под шифром Crim\_04 обусловлена некоторыми механизмами действия энтеросорбентов. В частности, энтеросорбенты способны на стимулирование выхода эндотоксинов из системного кровотока и внутренних сред в просвет желудочно-кишечного тракта путем непосредственной диффузии из крови и/или в большей степени выделения с пищеварительными соками. Ряд механизмов включает опосредованное усиление обмена и экскреции токсинов органами детоксикации, а также фиксацию и перенос на поверхности энтеросорбента биологически активных веществ, таких как ферменты и желчные кислоты [8, 14–16]. Все

это в целом обеспечивает удаление из внутренних сред организма билирубина, креатинина, мочевины, снижение нагрузки на печень, улучшение ее функционирования как органа детоксикации, что в целом приводит к анти-токсическому и гепатопротекторному эффектам.

### Заключение

Энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim\_04 обладает дозозависимым дезинтоксикационным эффектом на модели острого повреждения печени, которое проявляется в значительном снижении активности ферментов печени, а также уровней мочевины, креатинина и общего билирубина. Эффективность энтеросорбента подтверждается морфологическим исследованием ткани печени.

### Библиографический список

1. A review on hepatoprotective activity of medicinal plants / C. H. Kumar, A. Ramesh, J. S. Kumar et al. // *Int J Pharm Sci Res.* – 2011. – Vol. 2. – P. 501.
2. Models of drug-induced liver injury for evaluation of phytotherapeutics and other natural products / H. Jaeschke, C. D. Williams, M. R. McGill et al. // *Food Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 55. – P. 279–289.
3. Evaluation of antioxidant and hepatoprotective effects of white cabbage essential oil / J. Morales-López, M. Centeno-Álvarez, A. Nieto-Camacho et al. // *Pharmaceutical Biology.* – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 233–241.
4. Quantitative analysis of NRF2 pathway reveals key elements of the regulatory circuits underlying antioxidant response and proliferation of ovarian cancer cells / H. S. Khalil, A. Goltsov, S. P. Langdon et al. // *Biotechnol.* – 2015. – Vol. 202. – P. 12–30.
5. Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of aqueous extract formula derived from three Chinese medicinal herbs against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats / C. C. Yang, J. Y. Fang, T. Lg. Hong et al. // *Int Immunopharmacol.* – 2013. – № 15. – P. 106–113.
6. Protective effect of Panax ginseng on carbon tetrachloride induced liver, heart and kidney injury in rats / A. Karadeniz, A. Yildirim, A. Karakoc et al. // *Rev Med Vet.* – 2009. – Vol. 160. – P. 237–243.
7. **Karakuş, A.** Protective effect of *Silybum marianum* and *Taraxacum officinale* extracts against oxidative kidney injuries induced by carbon tetrachloride in rats / A. Karakuş, Y. Değer, S. Yildirim // *Renal Failure.* – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 1–6.
8. **Вершинин, А. С.** Применение энтеросорбента Полисорб МП (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом (обзор литературы) / А. С. Вершинин, В. А. Бычковских, Д. М. Смирнов // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Сер.: Образование, здравоохранение, физическая культура.* – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 125–129.
9. **Панфилова, В. Н.** Применение энтеросорбентов в клинической практике / В. Н. Панфилова, Т. Е. Таранушенко // *Педиатрическая фармакология.* – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 34–39.
10. **Урсова, Н. И.** Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации / Н. И. Урсова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2012. – № 11 (6). – С. 26–31.
11. Preclinical study of pharmacological activity of enterosorbente on the basis of montmorillonite / A. N. Tishin, O. M. Tishina, V. I. Yakushev et al. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – № 3 (3). – С. 37–54.

12. **Новочадов, В. В.** Эндотоксикоз: моделирование и органопатология : монография / В. В. Новочадов. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
13. Diallyl trisulfide attenuates carbon tetrachloride-caused liver injury and fibrogenesis and reduces hepatic oxidative stress in rats / X. Zhu, F. Zhang, L. Zhou et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2014. – Vol. 387. – P. 445–455.
14. **Николаев, В. Г.** Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, Н. М. Гурина // *Эфферентная терапия.* – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3–17.
15. **Юлиш, Е. И.** Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации / Е. И. Юлиш, Б. И. Кривущев // *Здоровье ребенка.* – 2011. – № 4 (31). – С. 76–81.
16. Изучение сорбционной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита по отношению к энтеротоксину *E. coli* на модели изолированных петель кишки / А. Н. Тишин, М. В. Покровский, О. М. Тишина, Л. Н. Сернов, В. Я. Провоторов, Е. А. Бесхмельница // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2017. – № 24 (3). – С. 106–113.

### **References**

1. Kumar C. H., Ramesh A., Kumar J. S. et al. *Int J Pharm Sci Res.* 2011, vol. 2, p. 501.
2. Jaeschke H., Williams C. D., McGill M. R. et al. *Food Chem. Toxicol.* 2013, vol. 55, pp. 279–289.
3. Morales-López J., Centeno-Álvarez M., Nieto-Camacho A. et al. *Pharmaceutical Biology.* 2017, vol. 55, no. 1, pp. 233–241.
4. Khalil H. S., Goltsov A., Langdon S. P. et al. *Biotechnol.* 2015, vol. 202, pp. 12–30.
5. Yang C. C., Fang J. Y., Hong T. Lg. et al. *Int Immunopharmacol.* 2013, no. 15, pp. 106–113.
6. Karadeniz A., Yildirim A., Karakoc A. et al. *Rev MedVet.* 2009, vol. 160, pp. 237–243.
7. Karakuş A., Değer Y., Yildirim S. *Renal Failure.* 2017, vol. 39, no. 1, pp. 1–6.
8. Vershinin A. S., Bychkovskikh V. A., Smirnov D. M. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kul'tura* [Bulletin of Southern Ural State University. Series: Education, healthcare, physical training]. 2013, vol. 13, no. 3, pp. 125–129.
9. Panfilova V. N., Taranushenko T. E. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2012, vol. 9, no. 6, pp. 34–39.
10. Ursova N. I. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Problems of modern pediatrics]. 2012, no. 11 (6), pp. 26–31.
11. Tishin A. N., Tishina O. M., Yakushev V. I. et al. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2017, no. 3 (3), pp. 37–54.
12. Novochadov V. V. *Endotoksikoz: modelirovanie i organopatologiya: monografiya* [Endotoxycosis: modeling and organopathology: monograph]. Volgograd: Izd-vo VolGМУ, 2005, 240 p.
13. Zhu X., Zhang F., Zhou L. et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2014, vol. 387, pp. 445–455.
14. Nikolaev V. G., Mikhalovskiy S. V., Gurina N. M. *Efferentnaya terapiya* [Efferent therapy]. 2005, vol. 11, no. 4, pp. 3–17.
15. Yulish E. I., Krivushchev B. I. *Zdorov'e rebenka* [Child's health]. 2011, no. 4 (31), pp. 76–81.
16. Tishin A. N., Pokrovskiy M. V., Tishina O. M., Sernov L. N., Provotorov V. Ya., Beskhmel'nitsyna E. A. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban scientific medical bulletin]. 2017, no. 24 (3), pp. 106–113.

**Тишин Антон Николаевич**

врач-терапевт приемного отделения,  
БУЗ Орловской области Орловская  
областная клиническая больница  
(Россия, г. Орел, бульвар Победы, 10)

E-mail: antoshatishin@yandex.ru

**Tishin Anton Nikolaevich**

Therapist, admission department,  
Orel Regional Clinical Hospital  
(10 Pobedy boulevard, Orel, Russia)

**Покровский Михаил Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фармакологии,  
Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет (Россия, г. Белгород,  
ул. Победы, 85)

E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

**Pokrovskiy Mikhail Vladimirovich**

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of pharmacology,  
Belgorod State National Research  
University (85 Pobedy street,  
Belgorod, Russia)

---

УДК 615.246.2

**Тишин, А. Н.**

**Изучение фармакологической активности энтеросорбента на основе монтмориллонита на модели острого токсического гепатита / А. Н. Тишин, М. В. Покровский // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 2 (46). – С. 50–59. – DOI 10.21685/2072-3032-2018-2-6**