

УДК: 616.36-002.7

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.223

ВАРИАТИВНОСТЬ УРОВНЯ СУРОР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ

Попова О.С.* – канд. ветеринар. наук, доц., доц. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-0650-0837); **Былинская Д.С.** – канд. ветеринар. наук, доц., доц. каф. анатомии животных (ORCID 0000-0001-9997-5630)

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

* alef_z@mail.ru

Ключевые слова: CYP450, печень, метаболизм ксенобиотиков.

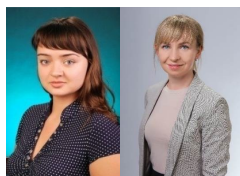
Key words: CYP450, liver, xenobiotic metabolism.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 24-76-10011 (<https://rscf.ru/project/24-76-10011/>)

Поступила: 25.05.2025

Принята к публикации: 26.08.2025

Опубликована онлайн: 15.09.2025



РЕФЕРАТ

Значительное количество ферментов CYP450 организма млекопитающих локализуется в гепатоцитах, что обуславливает высокую метаболическую способность печени по отношению к большинству чужеродных веществ. В связи с тем, что в научной литературе нет данных о концентрации CYP450 в организме лабораторных крыс в зависимости от характера образцов тканей, основная цель нашего исследования включала изучение вариативности уровня концентрации СУРОР в различном биоматериале (сыворотка крови, гомогенаты печени). Для исследования было сформировано несколько групп лабораторных крыс, весом 180-195 г., обоего пола (n=100). По окончании карантинирования лабораторные крысы были эвтаназированы гуманным способом (ЛЭК при ФГБОУ ВО СПбГУВМ, протокол №2, от 20.04.2025 г.) с целью получения печёночного гомогената. Для этого пробы помещали в специальную среду суспендирования для гомогенизации тканей (pH=7,4; основа среды- трис-HCl буфер с добавлением 0,25М сахарозы и небольшого количества этилендиаминтетрауксусной кислоты и натриевой соли с целью связывания двухвалентных ионы металлов и глутатиона для предотвращения перекисления липидных компонентов. Далее с помощью гомогенизатора (Stegler S10, Китай) получали 20 образцов гомогената (1 г ткани на 9 мл вышеуказанной среды), который анализировали методом иммуноферментного анализа. В результате исследования, полученные результаты в сыворотке крови были статистически не достоверны, и составили цифры интервалом от 0 до 470 нг/мл, и часто выходили за пределы чувствительности метода определения. В гомогенатах же печени была противоположная картина, где интервал был от 0,650 до 11,8 нг/мл, данные были репрезентативные, достоверные.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Значительное количество ферментов CYP450 организма млекопитающих локализуется в гепатоцитах, что обуславливает высокую метаболическую способность печени по отношению к большинству чужеродных веществ [1].

Поступившие внутрь ксенобиотики первоначально всасываются желудочно-кишечным трактом и транспортируются через циркуляцию воротных вен в печень, где они подвергаются первому прохождению метаболизма, прежде чем попасть в системный кровоток [2-5]. С другой стороны, ксенобиотики, поступающие в организм через ингаляцию или кожную абсорбцию, обходят первый этап печеночного метаболизма и достигают системного кровообращения.

Фермент CYPOR (цитохром P450 оксиредуктаза) играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков, обеспечивая электронный перенос к цитохромам P450, что необходимо для их каталитической активности. Цитохромы P450 представляют собой группу гемсодержащих ферментов, которые участвуют в биотрансформации широкого спектра эндогенных и экзогенных соединений, включая лекарственные препараты [6-8]. Понимание механизмов, регулирующих активность CYPOR, имеет важное значение для прогнозирования фармако- и токсикодинамики ксенобиотиков.

В последние годы значительное внимание уделяется изучению роли CYPOR в различных биологических процессах. Исследования показали, что изменения в экспрессии и активности CYPOR могут существенно влиять на метаболизм лекарственных средств, что, в свою очередь, может приводить к изменениям в их эффективности и безопасности [9-11]. Например, некоторые научные работы [12-14] продемонстрировали, что полиморфизмы в гене CYPOR могут быть связаны с изменениями в метаболизме антикоагулянтов, таких как варфарин, что подчеркивает клиническую значимость этого фермента.

Кроме того, CYPOR играет важную

роль в реализации детоксикационного потенциала организма. Исследования показали [15,16], что ингибирование CYPOR может приводить к накоплению токсичных метаболитов, что усиливает токсическое воздействие на организм. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов регуляции CYPOR для разработки стратегий минимизации токсического воздействия ксенобиотиков.

В связи с тем, что в научной литературе нет данных о концентрации CYP450 в организме лабораторных крыс в зависимости от характера образцов тканей, основная цель нашего исследования включала изучение вариабельности уровня концентрации CYPOR в различном биоматериале (сыворотка крови, гомогенаты печени).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Для исследования было сформировано две группы лабораторных крыс, весом 180-195 г., обоего пола (n=100). По окончании карантинирования лабораторные крысы первой группы были эвтаназированы гуманным способом (ЛЭК при ФГБОУ ВО СПбГУВМ, протокол №1, от 20.01.2025 г.) с целью получения печеночного гомогената. Для этого пробы помещали в специальную среду суспендирования для гомогенизации тканей (pH=7,4; основа среды- трис-HCl буфер с добавлением 0,25M сахарозы и небольшого количества этилендиаминтетрауксусной кислоты и натриевой соли с целью связывания двухвалентных ионы металлов и глутатиона для предотвращения перекисления липидных компонентов. Далее с помощью гомогенизатора (Stegler S10, Китай) получали 20 образцов гомогената (1 г ткани на 9 мл вышеуказанной среды), который анализировали методом иммуноферментного анализа на анализаторе StatFax 4200 (США).

У лабораторных крыс второй группы кровь получали пункцией хвостовой вены [17,18]. Исследования проводили с помощью набора ELISA Kit for Cytochrome P450 Reductase (CPR) (SED312Ra) (Cloud-

Clone Corp.). Для этого по инструкции добавляли 100 мкл образца в каждую лунку, инкубировали 1 час при 37°C, аспирировали и далее добавляли 100 мкл готового реагента для обнаружения реагента А. Инкубировали 1 час при 37°C.

После нескольких промывок, добавляли 100 мкл готового реагента для обнаружения В, по той же схеме инкубации 30 мин, и после нескольких промывок добавляли 90 мкл раствора субстрата, с инкубацией 10 при 37°C. Добавили 50 мкл стоп-раствора и делали расчет на длине волны на 450 нм.

Перед началом эксперимента, с целью определения клинического статуса животных, проводили исследования крови, в том числе определяли показатели: гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гематокрит, АСТ, АЛТ, ЩФ, общий белок, билирубин общий, креатинин, мочевины, глюкоза, холесте-

рин, кальций, фосфор. Биохимические и гематологические исследования проводились до начала эксперимента. Кровь получали пункцией хвостовой вены.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Основным и обязательным критерием для включения подопытных крыс в дальнейший эксперимент по изучению уровня цитохром Р450 редуктазы (CYPOR) являлось их полное клиническое здоровье, которое оценивалось по комплексу параметров, включая данные визуального осмотра, отсутствие признаков инфекционных или системных заболеваний, нормальные показатели массы тела и поведения, что было необходимо для обеспечения валидности получаемых биохимических данных и исключения влияния на активность фермента побочных патологических состояний. Данные отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Клинические исследования крови крыс в эксперименте (n=100)

Показатель, ед.измер.	Группы лабораторных крыс		
	Референсные интервалы	Группа 1	Группа 2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8-23	15,42±2,6	13,9±3,4
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,5-11	7,17±1,4	7,42±1,2
Гемоглобин, г/л	130-190	108,67±4,2	123,5±1,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	200-600	293,0±3,7	236,83±2,7
Базофилы, %	0-1	0	0
Эозинофилы, %	1-5	1	1
Нейтрофилы, %:			
Миелоциты	0	0	0
Юные	0	0	0
Палочкоядерные	1-4	1	2
Сегментоядерные, %	20-35	27,43±2,0	26±1,0
Лимфоциты, %	55-75	65,17±2,0	67,28±1,0
Моноциты, %	1-5	5,4±1,0	3,72±1,0
СОЭ, мм/ч	1,0	1,0±0,0	1,0±0,0
Гематокрит, %	44-52	44,8±1,8	47,4±2,1

Данные клинического исследования крови свидетельствуют об отсутствии патологий у исследуемых животных. Кроме клинического анализа крови, для

более точной оценки общего состояния животных, мы провели биохимический анализ крови (таб. 2).

Таблица 2 – Биохимические исследования крови крыс в эксперименте (n=100)

Показатель, ед.измер.	Группа крыс №1	Группа крыс №2
Альбумин, г/л	25,8 ± 2,4	27,9 ± 2,9
Глобулины, г/л	44,7 ± 3,9	46,2 ± 2,1
Альбумины, %	38,5 ± 3,1	39,8 ± 5,5
Глобулины, %	61,5 ± 5,2	60,2 ± 5,0
Мочевина, ммоль/л	4,5 ± 1,8	3,8 ± 1,4
Азот мочевины, ммоль/л	2,2 ± 0,06	1,8 ± 0,08
Креатинин, мкмоль/л	58,5 ± 5,8	62,3 ± 3,1
Билирубин, мкмоль/л	1,7 ± 0,06	2,0 ± 0,08
АЛТ, МЕ/л	55,2 ± 4,1	63,8 ± 4,8
АСТ, МЕ/л	195,0 ± 22,4	170,5 ± 15,2
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	180,4 ± 12,6	195,3 ± 14,5
Амилаза, МЕ/л	2350,0 ± 22,0	2432,0 ± 22,5
Глюкоза, ммоль/л	6,1 ± 0,3	5,5 ± 0,25
Холестерин, ммоль/л	1,68 ± 0,07	1,79 ± 0,05
Кальций, ммоль/л	2,18 ± 0,02	2,15 ± 0,08
Фосфор, ммоль/л	1,65 ± 0,	1,75 ± 0,03

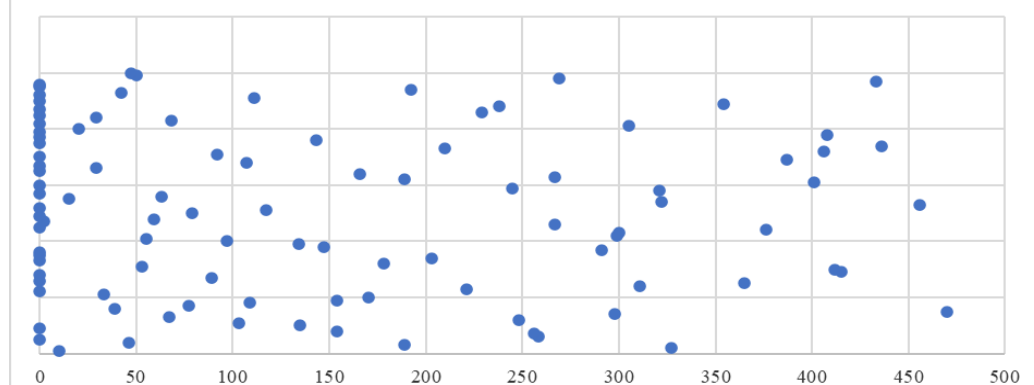


Рисунок 1 – Концентрация CYPOR в сыворотке крови подопытных крыс, нг/мл.

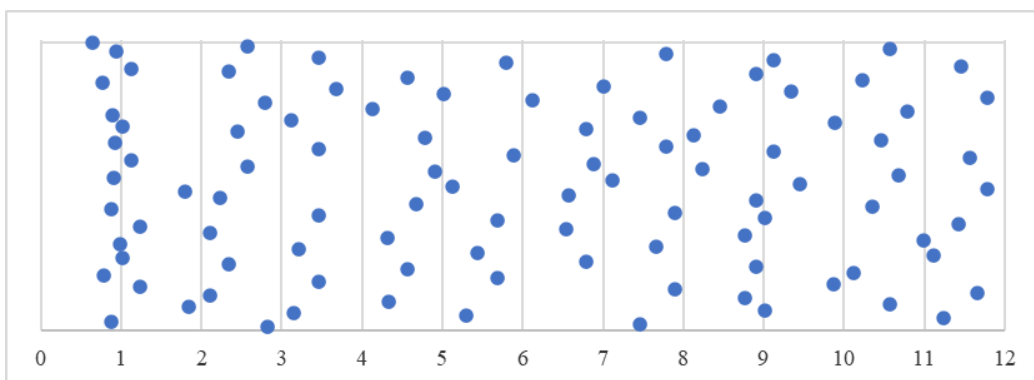


Рисунок 2 – Концентрация CYPOR в гомогенатах печени подопытных крыс, в нг/мл.

По данным проведенного биохимического и общего клинического анализа крови, все подопытные животные на момент начала эксперимента были клинически здоровы, что подтверждается отсутствием статистически значимых отклонений от референсных значений по основным показателям.

Данные CYPOR в разных тканях представлены на рисунках 1,2.

По итогу полученные результаты в сыворотке крови были статистически не достоверны, и составили цифры интервалом от 0 до 470 нг/мл, и часто выходили за пределы чувствительности метода определения. В гомогенатах же печени была противоположная картина, где интервал был от 0,650 до 11,8 нг/мл, данные были репрезентативные, достоверные.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В ходе исследования было выявлено, что уровни активности CYPOR в сыворотке крови оказались нестабильными, что может затруднять интерпретацию результатов и требует дальнейшего изучения.

В то же время, наши данные показали стабильные результаты в гомогенатах печени, что свидетельствует о более надежном отражении активности CYPOR в этом биоматериале. Это подчеркивает необходимость использования более чувствительных методов для оценки активности CYPOR, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). ВЭЖХ позволяет более точно измерять уровни метаболитов и может помочь в выявлении тонких изменений в активности фермента, которые могут быть упущены при использовании менее чувствительных методов.

Таким образом, наше исследование подчеркивает важность CYPOR в метаболизме ксенобиотиков и указывает на необходимость дальнейших исследований для улучшения методов его оценки. Использование более чувствительных методов, таких как ВЭЖХ, может способствовать более точному пониманию роли CYPOR в фармако- и токсикодинамике, что, в свою очередь, может привести к

разработке более эффективных и безопасных терапевтических стратегий.

VARIABILITY IN CYPOR LEVELS DEPENDING ON THE NATURE OF TISSUE SAMPLES

Popova O.S.* – Ph.D. of Veterinary Science, Associate Professor Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0002-0650-0837);
Bylinskaya D.S. – PhD of veterinary science, Associate Professor Animal Anatomy (ORCID 0000-0001-9997-5630 St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

*alef_z@mail.ru

***Acknowledgments:** The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation within the framework of scientific project No. 24-76-10011 (<https://rscf.ru/project/24-76-10011/>)*

ABSTRACT

A significant number of CYP450 enzymes of the mammalian body are localized in hepatocytes, which determines the high metabolic capacity of the liver in relation to most foreign substances. Due to the fact that there are no data in the scientific literature on the concentration of CYP450 in the body of laboratory rats depending on the nature of tissue samples, the main goal of our study included studying the variability of the CYPOR concentration level in various biomaterials (blood serum, liver homogenates). Several groups of laboratory rats weighing 180-195 g, of both sexes (n = 20) were formed for the study. At the end of the quarantine, the laboratory rats were humanely euthanized (LEC at the FSBEI HE SPbSUVN, protocol No. 2, dated 04/20/2025) in order to obtain liver homogenate. For this purpose, the samples were placed in a special suspension medium for tissue homogenization (pH=7.4; the basis of the medium is Tris-HCl buffer with the addition of 0.25 M sucrose and a small amount of ethylenediaminetetraacetic acid and sodium salt in order to bind divalent metal ions and glutathione to prevent peroxidation of lipid components. Then, using a homogenizer

(Stegler S10, China), 20 homogenate samples were obtained (1 g of tissue per 9 ml of the above medium), which were analyzed by enzyme immunoassay. As a result of the study, the results obtained in the blood serum were statistically unreliable, and amounted to figures in the range from 0 to 470 ng / ml, and often went beyond the sensitivity of the determination method. In the liver homogenates, there was an opposite picture, where the range was from 0.650 to 11.8 ng / ml, the data were representative, reliable.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sosnova, E. V. Proskurnina // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, No. 5. – P. 1052. – DOI 10.3390/biomedicines12051052.
2. Понамарев, В. С. Нелинейное элиминирование фармацевтических субстанций в мультикомпарментных и некомпартментных фармакокинетических моделях / В. С. Понамарев // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2022. – № 3. – С. 70-73. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.70.
3. Понамарев, В. С. Возможности прогностической токсикологии в оценке потенциальной гепатотоксичности лекарственных веществ / В. С. Понамарев, А. М. Луногов // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2022. – № 1. – С. 64-67. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.1.64.
4. Понамарев, В. С. Перспективность метаболических подходов в токсикологических исследованиях / В. С. Понамарев // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2022. – № 3. – С. 78-81. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.78.
5. Понамарев, В. С. Нелинейное элиминирование фармацевтических субстанций в однокомпарментных фармакокинетических моделях / В. С. Понамарев // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2022. – № 2. – С. 90-92. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.2.90.
6. Биосенсорная селекция низкомолекулярных соединений, модулирующих взаимодействия в системе микросомальных цитохромов P450 и NADPH-зависимой P450 оксидоредуктазы / П. В. Ершов, Е. О. Яблоков, Ю. В. Мезенцев [и др.] // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2020. – Т. 3, № 3. – С. e00134. – DOI 10.18097/BMCRM00134.
7. Влияние изменения активности цитохрома P450 2e1 в печени на токсические свойства и канцерогенность диэтилнитрозамина у мышей / В. И. Каледин, С. И. Ильницкая, Е. А. Васюнина [и др.] // *Биофизика*. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 1166-1173.
8. Черняк, Ю. И. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины / Ю. И. Черняк, С. И. Колесников, Е. В. Черняк. – 2-е издание., исправленное. – Иркутск : Иркутский государственный университет, 2014. – 47 с. – ISBN 978-5-9624-0996-2.
9. Masters, B. S. Cytochromes P450 - A family of proteins and scientists-understanding their relationships / B. S. Masters, C. C. Marohnic // *Drug Metabolism Reviews*. – 2006. – Vol. 38, No. 1-2. – P. 209-225. – DOI 10.1080/03602530600570065.
10. Structure and function of an NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase in an open conformation capable of reducing cytochrome P450 / D. Hamdane, S. C. Im, H. Zhang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 284, No. 17. – P. 11374-11384. – DOI 10.1074/jbc.M807868200.
11. Human cytochrome P450 oxidoreductase deficiency caused by the Y181D mutation: Molecular consequences and rescue of defect / C. C. Marohnic, S. P. Panda, K. Mccammon [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2010. – Vol. 38, No. 2. – P. 332-340. – DOI 10.1124/dmd.109.030445.
12. Федорова, М. В. Активность микросомальных редуктаз в клетках рака яичников, интактных и дефицитных по каспазе-2 / М. В. Федорова, М. А. Шестакова, Е. В. Проскурнина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2022. – № 6. – С. 58-62. – DOI 10.17513/mjpf.13398.
13. Identification and Functional As-

assessment of Eight CYP3A4 Allelic Variants*39–*46 Detected in the Chinese Han Population / Yu. Qi, H. Yang, Sh. Wang [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2024. – Vol. 52, No. 3. – P. 218-227. – DOI 10.1124/dmd.123.001542.

14. Stimulation of de novo glutathione synthesis by nitrofurantoin for enhanced resilience of hepatocytes / L. S. Wijaya, C. Rau, T. S. Braun [et al.] // *Cell Biology and Toxicology*. – 2022. – Vol. 38, No. 5. – P. 847-864. – DOI 10.1007/s10565-021-09610-3.

15. Oesch, F. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the lung of experimental animals, man and in human lung models / F. Oesch, E. Fabian, R. Landsiedel // *Archives of Toxicology*. – 2019. – Vol. 93, No. 12. – P. 3419-3489. – DOI 10.1007/s00204-019-02602-7.

16. Co-expression of active human cytochrome P450 1A2 and cytochrome P450 reductase on the cell surface of *Escherichia coli* / P. Quehl, J. Hollender, J. Schüürmann [et al.] // *Microbial Cell Factories*. – 2016. – Vol. 15, No. 1. – P. 26. – DOI 10.1186/s12934-016-0427-5.

17. Васильева С.В., Карпенко Л.Ю., Душенина О.А. Поиск оптимальных способов забора крови у лабораторных крыс в условиях хронического опыта. Генетика и разведение животных. 2022;(4):56-60. DOI: 10.31043/2410-2733-2022-4-56-60

18. Душенина, О. А. Анализ методов взятия крови у экспериментальных крыс Ю. А. Душенина, Л. Ю. Карпенко, С. В. Васильева // *Ветеринария Кубани*. – 2022. – № 6. – С. 21-24. DOI: 10.33861/2071-8020-20226-21-24. DOI: 10.33861/2071-8020-20226-21-24

REFERENCES

1. Activity of NAD(P)H-Oxidoreductases in Ovarian Cancer / M. V. Fedorova, V. I. Voznesensky, E. A. Sosnova, E. V. Proskurnina // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, No. 5. – P. 1052. – DOI 10.3390/biomedicines12051052.

2. Ponomarev, V. S. Nonlinear elimination of pharmaceutical substances in multicom-

partment and non-compartment pharmacokinetic models / V. S. Ponomarev // *Normative and legal regulation in veterinary medicine*. – 2022. – No. 3. – P. 70-73. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.70.

3. Ponomarev, V. S. Possibilities of prognostic toxicology in assessing the potential hepatotoxicity of drugs / V. S. Ponomarev, A. M. Lunegov // *Normative and legal regulation in veterinary medicine*. – 2022. – No. 1. – P. 64-67. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.1.64.

4. Ponomarev, V. S. Prospects of metabolomic approaches in toxicological studies / V. S. Ponomarev // *Normative and legal regulation in veterinary medicine*. – 2022. – No. 3. – P. 78-81. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.3.78.

5. Ponomarev, V. S. Nonlinear elimination of pharmaceutical substances in single-compartment pharmacokinetic models / V. S. Ponomarev // *Normative-legal regulation in veterinary medicine*. – 2022. – No. 2. – P. 90-92. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.2.90.

6. Biosensor selection of low-molecular compounds that modulate interactions in the system of microsomal cytochromes P450 and NADPH-dependent P450 oxidoreductase / P. V. Ershov, E. O. Yablokov, Yu. V. Mezentsev [et al.] // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2020. – Vol. 3, No. 3. – P. e00134. – DOI 10.18097/BMCRM00134.

7. The effect of changes in the activity of cytochrome P450 2e1 in the liver on the toxic properties and carcinogenicity of diethylnitrosamine in mice / V. I. Kaledin, S. I. Ilnitskaya, E. A. Vasunina [et al.] // *Biophysics*. – 2015. – Vol. 60, No. 6. – P. 1166-1173.

8. Chernyak, Yu. I. Cytochrome P450: Basic Concepts, Research Methods, and Significance for Practical Medicine / Yu. I. Chernyak, S. I. Kolesnikov, E. V. Chernyak. – 2nd edition, revised. – Irkutsk: Irkutsk State University, 2014. – 47 p. – ISBN 978-5-9624-0996-2.

9. Masters, B. S. Cytochromes P450 - A family of proteins and scientists-understanding their relationships / B. S. Mas-

- ters, C. C. Marohnic // *Drug Metabolism Reviews*. – 2006. – Vol. 38, No. 1-2. – P. 209-225. – DOI 10.1080/03602530600570065.
10. Structure and function of an NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase in an open conformation capable of reducing cytochrome P450 / D. Hamdane, S. C. Im, H. Zhang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 284, No. 17. – P. 11374-11384. – DOI 10.1074/jbc.M807868200.
11. Human cytochrome P450 oxidoreductase deficiency caused by the Y181D mutation: Molecular consequences and rescue of defect / C. C. Marohnic, S. P. Panda, K. McCammon [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2010. – Vol. 38, No. 2. – P. 332-340. – DOI 10.1124/dmd.109.030445.
12. Fedorova, M. V. Activity of microsomal reductases in ovarian cancer cells, intact and deficient in caspase-2 / M. V. Fedorova, M. A. Shestakova, E. V. Proskurnina // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – 2022. – No. 6. – P. 58-62. – DOI 10.17513/mjpf.13398.
13. Identification and Functional Assessment of Eight CYP3A4 Allelic Variants*39–*46 Detected in the Chinese Han Population / Yu. Qi, H. Yang, Sh. Wang [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2024. – Vol. 52, No. 3. – P. 218-227. – DOI 10.1124/dmd.123.001542.
14. Stimulation of de novo glutathione synthesis by nitrofurantoin for enhanced resilience of hepatocytes / L. S. Wijaya, C. Rau, T. S. Braun [et al.] // *Cell Biology and Toxicology*. – 2022. – Vol. 38, No. 5. – P. 847-864. – DOI 10.1007/s10565-021-09610-3.
15. Oesch, F. Xenobiotica-metabolizing enzymes in the lung of experimental animals, man and in human lung models / F. Oesch, E. Fabian, R. Landsiedel // *Archives of Toxicology*. – 2019. – Vol. 93, No. 12. – P. 3419-3489. – DOI 10.1007/s00204-019-02602-7.
16. Co-expression of active human cytochrome P450 1A2 and cytochrome P450 reductase on the cell surface of *Escherichia coli* / P. Quehl, J. Hollender, J. Schüürmann [et al.] // *Microbial Cell Factories*. – 2016. – Vol. 15, No. 1. – P. 26. – DOI 10.1186/s12934-016-0427-5.
17. Vasilyeva S.V., Karpenko L.Yu., Dushenina O.A. Search for optimal methods of blood sampling from laboratory rats under chronic experimental conditions. *Genetics and animal breeding*. 2022;(4):56-60. DOI: 10.31043/2410-2733-2022-4-56-60
18. Dushenina, O.A. Analysis of methods of blood sampling from experimental rats Yu.A. Dushenina, L.Yu. Karpenko, S.V. Vasilyeva // *Veterinary Science of Kuban*. – 2022. – No. 6. – P. 21-24. 10.33861/2071-8020 -20226-21-24. DOI: 10.33861/2071-8020-20226-21-24