

УДК 613.6.01:613.6.02:613.6.06

## КОРРЕКЦИЯ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Якупова Т.Г.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

*В настоящее время хорошо изучены терапевтические эффекты адеметионина, при этом исследование гепатопротекторного действия препарата при остром поражении печени различными токсикантами остается актуальной проблемой.*

*Цель исследования – сравнительная оценка применения адеметионина на ранних сроках токсического воздействия тетрахлорметана и парацетамола.*

*Материал и методы. Изучено лечебное действие препарата на ранних сроках токсического воздействия на печень тетрахлорметана и парацетамола в высоких дозах. Введение тетрахлорметана проводили перорально в дозе 2 г/кг, парацетамола – внутривенно в дозе 1 г/кг. Проведены исследования метаболических процессов в печени по биохимическим показателям сыворотки крови крыс.*

*Результаты. Результаты исследований показали, что после введения адеметионина на фоне интоксикации тетрахлорметаном и парацетамолом наблюдалась нормализация метаболических процессов, а именно активности цитоплазматических ферментов (АЛТ, ЛДГ), уровня белковых и липидных компонентов сыворотки крови (общего холестерина, фракции альбуминов и глобулинов). При этом в серии 4-кратного введения препарата были отмечены более значимые положительные сдвиги. Следовательно, адеметионин оказывает лечебный эффект при острых поражениях печени, вызванных тетрахлорметаном и парацетамолом в высоких дозах.*

**Ключевые слова:** острая интоксикация, тетрахлорметан, парацетамол, адеметионин, гепатопротекторное действие.

**Для цитирования:** Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Якупова Т.Г. Коррекция острого токсического повреждения печени гепатопротектором в эксперименте. Медицина труда и экология человека. 2021;2:83-92.

**Для корреспонденции:** Тимашева Гульнара Вильевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». E-mail: gulnara-vt60@yandex.ru.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 гг. по теме 3.5 Рег.Н НИОКТР АААА-А16-116022610045-4 Рег. N ИКРБС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2021-10207>

## CORRECTION OF ACUTE TOXIC LIVER DAMAGE WITH A HEPATOPROTECTOR IN AN EXPERIMENT

Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O, Smolyankin D.A, Khusnutdinova N.Y, Baigildin S.S., Yakupova T.G.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

*Introduction.* Currently, the therapeutic effects of ademetionine are well studied, at the same time, the study of the hepatoprotective effect of the drug in acute liver damage by various toxicants remains an urgent problem.

*The aim of the study was a comparative assessment of the use of ademetionine in the early stages of toxic effects of carbon tetrachloride and paracetamol.*

*Material and methods.* The therapeutic effect of the drug in the early stages of toxic effects on the liver of carbon tetrachloride and paracetamol in high doses was studied. The administration of carbon tetrachloride was performed orally at a dose of 2 g / kg of animal weight, paracetamol-intragastrically at a dose of 1 g/kg of weight. Studies of metabolic processes in the liver were carried out on the basis of biochemical parameters of rat blood serum.

*Results.* The results of the studies showed that after the administration of ademetionine against the background of intoxication with carbon tetrachloride and paracetamol, the normalization of metabolic processes was observed, namely, the activity of cytoplasmic enzymes (ALT, LDH), the level of protein and lipid components of blood serum (total cholesterol, fraction of albumin and globulins). At the same time, in a series of 4-fold administration of the drug, more significant positive changes were noted. Therefore, ademetionine has a therapeutic effect in acute liver damage caused by carbon tetrachloride and high doses paracetamol.

**Key words:** acute intoxication, carbon tetrachloride, paracetamol, ademetionine, hepatoprotective effect.

**Citation:** Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O, Smolyankin D.A, Khusnutdinova N.Y, Baigildin S.S., Yakupova T.G. Correction of acute toxic liver damage with a hepatoprotector in an experiment. *Occupational health and human ecology.* 2021: 2:83-92.

**For correspondence:** Timasheva Gulnara Vilevna, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; e-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

**Funding.** The work was carried out within the framework of the industry research program of Rospotrebnadzor "Hygienic scientific justification for minimizing risks to the health of the population of Russia" for 2016-2020 on the topic 3.5 Reg. N R & D AAAA16-116022610045-4 Reg. N ICRBS.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2021-10207>

В настоящее время хорошо изучены терапевтические эффекты адеметионина, при этом исследование гепатопротекторного действия препарата при остром поражении печени различными токсикантами остается актуальной проблемой. В экспериментальной

токсикологии при моделировании повреждения печени используется тетрахлорметан [1,2,3], который применяется в промышленности в качестве растворителя жиров, смола, каучука, при получении фреонов и др. В исследованиях ряда авторов показано, что при повреждении печени различными токсическими веществами происходит усиление свободно-радикального окисления, приводящее к повреждению мембран гепатоцитов с развитием цитолиза, расцениваемая многими авторами как мембраноповреждающий эффект воздействия токсикантов на клетки печени [4,5,6].

Как отмечено в ранее проведенных исследованиях, к тяжелому поражению печени, и даже к центрлобулярному гепатонекрозу, способен приводить также парацетамол, широко применяемый в условиях пандемии вирусной инфекции COVID-19. Данное состояние возникает при осознанной или случайной передозировке препарата, так как на 90–95% он метаболизируется в печени [7,8].

Согласно данным литературы [7,9,10,11], дисбаланс в процессах свободно-радикального окисления является одним из механизмов гепатотоксичности парацетамола. В процессе детоксикации основного метаболита парацетамола – N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI) – принимает участие глутатион (GSH), который с ним конъюгирует. В экспериментах на животных при введении токсических доз парацетамола было обнаружено снижение уровня глутатиона в печени крыс почти на 90% [12]. Одновременно определялось ингибирование фермента, участвующего в процессах детоксикации, GSH-пероксидазы и образование супероксид-анионов, обладающих мощным цитотоксическим действием. В работах других авторов было отмечено [13,14], что в крови опытных крыс при отравлении парацетамолом были обнаружены комплексы между препаратом и биологически значимыми внутриклеточными белками печени, преимущественно с митохондриальными протеинами, что сопровождается снижением энергетических процессов в гепатоците, что приводит к нарушению активности гепатоцитов и лизису клеток.

Поэтому при лечении поражений печени токсической природы наиболее целесообразным является применение препаратов, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью, направленных на восстановление и стабилизацию функции клеточных мембран. К данным препаратам относится адеметионина (международное непатентованное название) или «Гептор» [12,15,16]. Активным ингредиентом адеметионина является S-аденозил-L-метионин, который участвует в трех важных метаболических процессах: транسمетилировании, транссульфурации и аминопропилировании [17]. Адеметионина повышает уровень глутатиона, что обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации. Адеметионина нормализует синтез фосфолипидов, что способствует стабилизации клеточных мембран [18].

В связи с вышеизложенным, цель нашей работы состоит в проведении сравнительной оценки применения адеметионина на ранних сроках токсического воздействия ТХМ и парацетамола.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 70 белых аутбредных крысах-самцах с массой 180-220 г. Все опыты проводились согласно принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Strasbourg, 1986) [19].

Дизайн исследования и схема эксперимента были описаны нами ранее [20]. Первый токсикант – тетрахлорметан (ТХМ), который вводили подкожно в виде масляного раствора в дозе 2 г/кг. Второй токсикант – парацетамол – животные получали в дозе 1 г/кг массы, носителем и контрольным веществом был 1% раствор крахмала. Для лечения использовали «Гептор» в дозе 50 мг/кг. 1-я группа – отрицательный контроль, 2-я группа А и Б – положительный контроль, получала ТХМ, 3-я группа А и Б – ТХМ + «Гептор», 4-я группа – контроль по парацетамолу, 5-я группа А и Б – парацетамол (положительный контроль), 6-я группа А и Б – парацетамол + «Гептор». В каждой группе подгруппа А получала препарат дважды: через 1 и 24 часа после токсиканта, подгруппа Б - 4-кратно: через 1, 24, 48, 72 часа после токсиканта. Через час после последнего введения препарата животных декапитировали, собирали кровь и получали сыворотку.

Для оценки функции печени проводили биохимические исследования: показатели ферментативной активности (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза), белкового (общий белок (ОБ), белковые фракции, мочевая кислота (МК) и липидного обменов (холестерин (ХС) и триглицериды(ТГ) с применением тест-наборов ООО «Вектор-Бест» [21].

Результаты анализов рассчитаны с использованием программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA). Сравнение выборок проводили согласно критерию Стьюдента, Манни–Уитни. Статистически значимыми различия считались при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Как видно из рисунка 1, при сравнении группы 3А (ТХМ+«Гептор», 24 часа) с группой 2А (ТХМ, 24 часа) отмечалось изменение биохимических показателей. Наблюдалось снижение активности АЛТ в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ), АСТ на 15,2%, щелочной фосфатазы на 26,0% по сравнению с группой положительного контроля, что характеризует защитный эффект адеметионина на активность сывороточных ферментов у крыс. Одновременно наблюдалось статистически значимое повышение содержания холестерина и снижение уровня МК ( $p < 0,001$ ), повышение фракции альбуминов и коэффициента отношения последних к глобулинам на 9,5% по сравнению с животными из группы положительного контроля (табл. 1), что являлось признаком улучшения обмена белков.

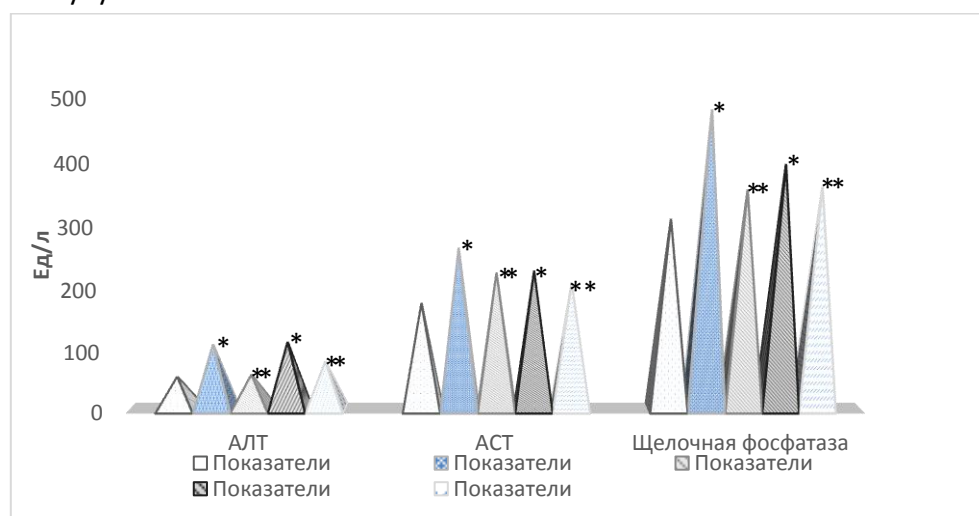


Рис. 1. Изменения активности ферментов в сыворотке крови крыс на разных сроках коррекции «Гептором» при отравлении тетрахлорметаном

Примечание. \* – статистически значимая разница между группами 1 и 2А, 2Б ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически значимая разница между группами 2А и 3А, 2Б и 3Б ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Уровень биохимических показателей в сыворотке крови крыс после коррекции препаратом «Гептор» на фоне воздействия тетрахлорметана

Показатель единица измерения	Группы животных				
	ТХМ 24 ч	ТХМ «Гептор» 24 ч	ТХМ 72 ч	ТХМ «Гептор» 72 ч	Контроль
	2А	3А	2Б	3Б	1
ОБ, г/л	67,1±1,6*	67,1±2,0	70,4±1,7	67,4±2,54	70,7±0,75
Фракция альбуминов, %	38,6±0,7*	40,5±1,83	37,0±0,35*	36,09±1,5	45,2±0,5
Фракция α <sub>1</sub> -глобулинов, %	16,9±0,74*	16,17±1,33	19,7±0,31*	20,05±0,43	14,23±0,82
Фракция α <sub>2</sub> -глобулинов, %	9,0±0,36	10,37±0,48**	11,52±0,48*	9,65±0,05**	8,89±0,44
Фракция β-глобулинов, %	18,6±1,04	20,17±0,87	19,8±0,36*	19,1±0,41	16,8±0,36
Фракция γ-глобулинов, %	16,9±1,5	12,8±1,0**	12,16±0,8*	12,21±0,29	14,52±0,58
Отношение альбумин/глобулин	0,63±0,02*	0,69±0,05	0,59±0,011*	0,57±0,03	0,83±0,05
МК, ммоль/л	175,9±20,2*	132,9±4,3**	173,6±3,3*	135,4±13,2**	123,9±3,3
ХС общий, ммоль/л	1,34±0,14*	1,74±0,14**	1,46±0,02*	1,6±0,06**	2,19±0,12
ТГ, ммоль/л	0,73±0,05	0,56±0,06**	0,78±0,07	0,69±0,06	0,88±0,06

\*- статистически значимая разница между группами 1 и 2А, 2Б,  $p < 0,05$ ;

\*\* - статистически значимая разница между группами 2А и 3А, 2Б и 3Б,  $p < 0,05$ .

Во второй серии экспериментов после 4-кратного введения «Гептора» (через 1, 24, 48 и 72 ч) на фоне ТХМ корректирующее воздействие привело к нормализации активности ферментов, уровня холестерина и мочевой кислоты ( $p < 0,05$ ), α<sub>2</sub>-глобулиновой фракции белков, значения которых приближались к уровню животных отрицательного контроля (1А группа) (рис. 1, табл. 1). Это указывает на то, что введение адеметионина оказывает корректирующее влияние на стабилизацию клеточных мембран и снижение процессов цитолиза, а также способствует восстановлению печеночного метаболизма.

В эксперименте с парацетамолом более значимый эффект лечебного действия «Гептора» определялся после 4-кратного применения (через 1, 24, 48 и 72 ч). Установлено статистически значимое снижение активности АСТ до  $178,80 \pm 11,64$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и АЛТ до

уровня  $50,40 \pm 3,10$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой животных, получавших высокие дозы парацетамола ( $236,16 \pm 8,43$ ;  $72,51 \pm 3,25$  Ед/л соответственно), что представлено на рисунке 2. Аналогичные результаты были получены при исследовании ЛДГ: снижение активности фермента у животных с коррекцией «Гептором» до значений  $2225,14 \pm 143,26$  Ед/л, при этом у крыс после интоксикации парацетамолом активность ЛДГ определялась на уровне  $2506,14 \pm 168,71$  Ед/л. Активность ЩФ в группе с лечением снизилась до  $320,3 \pm 46,9$  по сравнению с группой положительного контроля (5Б) ( $333,7 \pm 31,3$  Ед/л). Наблюдалось незначительное повышение общего белка, снижение содержания триглицеридов, которые приближались к уровню этих показателей в контрольной группе (отрицательный контроль).

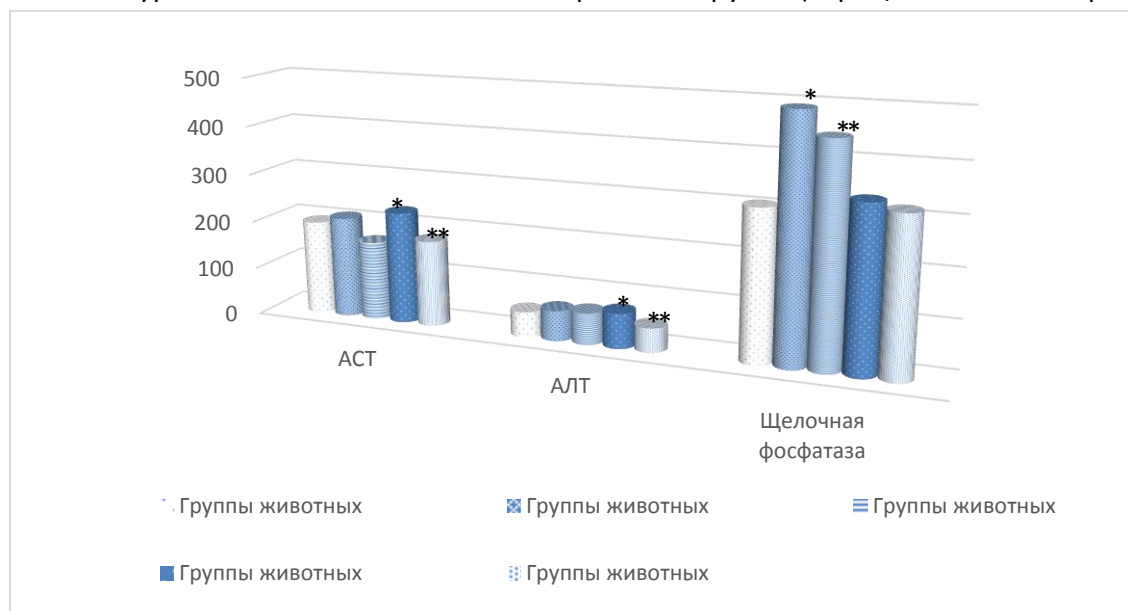


Рис. 2. Изменения активности ферментов в сыворотке крови крыс на разных сроках коррекции «Гептором» при отравлении парацетамолом

Примечание. \* – статистически значимая разница между группами 4 и 5А, 5Б ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически значимая разница между группами 5А и 6А, 5Б и 6Б ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** В ранее проведенных нами экспериментах было обнаружено, что введение ТХМ и токсических доз парацетамола при острой загрузке сопровождалось значительным нарушением метаболических процессов в печени [22,23]. Поэтому весьма актуальным стало проведение корректирующего лечения адеметионином и оценка эффективности его применения на ранних сроках введения различных токсикантов.

Как показали проведенные нами исследования, после введения адеметионина на фоне воздействия ТХМ уже на самых ранних этапах (через 24 часа) наблюдалась нормализация биохимических процессов, а именно активности цитоплазматических ферментов (АЛТ, ЛДГ), уровня белковых и липидных компонентов сыворотки крови (ХС, МК, ОБ, фракции альбуминов и глобулинов). Следовательно, адеметионин оказывает влияние на стабилизацию клеточных мембран, приводящую к уменьшению процессов цитолиза, а также способствует восстановлению печеночного метаболизма.

В эксперименте с парацетамолом коррекция выявленных нарушений была обнаружена после 4-кратного введения «Гептора». Определялось восстановление ферментативной активности печеночной клетки и показателей белкового, липидного

метаболизма. Как было описано ранее в литературе [7,9,12-14], механизм интоксикации парацетамолом связан с нарушением функций внутриклеточных белков, с одной стороны, и активацией оксидативного стресса, с другой стороны. Предполагается, что процесс корректирующего влияния адеметионина связан с восстановлением внутриклеточных белков печени благодаря повышению содержания глутамина, цистеина и таурина, участвующих в синтезе белка. Одновременно адеметионина способствовал повышению уровня глутатиона, нормализующего процессы свободно-радикального окисления. Это в целом привело к нормализации внутриклеточных ферментных механизмов и метаболических процессы в гепатоцитах.

**Заключение.** «Гептор» оказывает лечебный эффект при острых поражениях печени, вызванных высокими дозами тетрахлорметана и парацетамола. Важно отметить, что гепатопротекторное действие было более выраженным после 4-кратного введения препарата. Полученные результаты имеют большое значение в плане перспективного использования адеметионина на ранних сроках отравления различными токсикантами.

#### Список литературы:

1. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами. Уфа: Принт-2; 2016.
2. Бакиров А.Б., Мышкин В.А., Репина Э.Ф. Патогенез и экспериментальная коррекция окислительных и деструктивных проявлений окислительного стресса. Уфа: «ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». 2015; 173.
3. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). Уфа; 2012.
4. Бугаев А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2002; 4: 21-25.
5. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M., et al. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3):2228-38.
6. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014; 20(25): 8082.
7. Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L. About Paracetamol Again. *Orv Hetil*. 2001;142(7):345-390.
8. Gujral J. S., Knight T. R., Farhood A. et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol. Sci*. 2002; 67: 322—328.
9. Brune K, Renner B., Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. *Eur J Pain*. 2015; 19(7):953-65.
10. Bunchorntavakul C., Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(2):325-346.
11. Bunchorntavaku C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(4): 587-607.

12. Dai Y., Cederbaum A. I. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P450E1-transfected HepG2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273: 1497—1505.
13. James L. P., McCullough S. S., Knight T. R. et al. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress. *Free Radic. Res.* 2003; 37 (12): 1289—1297.
14. James L. P., McCullough S. S., Lamps L. W. et al. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation. *Toxicol. Sci.* 2003; 75: 458—467.
15. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver International.* 2011; 31(10): 1432-1448.
16. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl<sub>4</sub> - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol Biol.* 2016; 50(2):246-51.
17. Fernandez-Checa JC, Colell A, Garcia-Ruiz C. S-Adenosyl-L-methionine and mitochondrial reduced glutathione depletion in alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2002; 27:179—183.
18. Joseph JA, Shukitt-Hale B, McEwen J, Rabin B. Magnesium activation of GTP hydrolysis or incubation in S-adenosyl-l-methionine reverses iron-56-particle-induced decrements in oxotremorine enhancement of K<sup>+</sup>-evoked striatal release of dopamine. *Radiat Res.* 1999; 152:637—641.
19. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. (ETS N 123). Страсбург, 18.03.1986.
20. Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека.* 2020; 4:79-86.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.
22. Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка метаболических изменений на фоне острого воздействия парацетамолом и оценка эффективности гепатопротективных препаратов. *Гигиена и санитария.* 2020; 9:1016-1021.
23. Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С. Особенности метаболических изменений у экспериментальных животных на ранних сроках фармакологической коррекции токсических поражений печени. *Токсикологический вестник.* 2020;143(1):13-19.

#### References:

1. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O. Experimental pharmacocorrection of toxic liver lesions with antioxidants. Ufa: LLC "Print-2"; 2016. (in Russian)
2. Myshkin V. A., Bakirov A. B., Repina E. F. Correction of peroxide oxidation of Li-pidou with damaging effects (gematotropnye poisons, hypoxia, stress)— Ufa: the World press, 2012. (in Russian)



3. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Korrekciya perekisnogo okisleniya lipidov pri povrezhdayushchih vozdeystviyah (gepatotropnye yady, gipoksiya, stress). Ufa; 2012. (in Russian)
4. Buyeverov A. O. Oxidative stress and its role in liver damage. Gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya. 2002; 4: 21-25. (in Russian)
5. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M., et al. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3):2228-38.
6. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014; 20(25): 8082.
7. Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L. About Paracetamol Again. *Orv Hetil*. 2001;142(7):345-390.
8. Gujral J. S., Knight T. R., Farhood A. et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol. Sci*. 2002; 67: 322—328.
9. Brune K, Renner B., Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. *Eur J Pain*. 2015; 19(7):953-65.
10. Bunchorntavakul C., Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(2):325-346.
11. Bunchorntavaku C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(4): 587-607.
12. Dai Y., Cederbaum A. I. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1995; 273: 1497—1505.
13. James L. P., McCullough S. S., Knight T. R. et al. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress. *Free Radic. Res*. 2003; 37 (12): 1289—1297.
14. James L. P., McCullough S. S., Lamps L. W. et al. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation. *Toxicol. Sci*. 2003; 75: 458—467.
15. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver International*. 2011; 31(10): 1432-1448.
16. Zhang F, Gu JX, Zou XP, Zhuge YZ. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl4 - and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol Biol*. 2016;50(2):246-51.
17. Fernandez-Checa JC, Colell A, Garcia-Ruiz C. S-Adenosyl-L-methionine and mitochondrial reduced glutathione depletion in alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2002; 27:179—183.
18. Joseph JA, Shukitt-Hale B, McEwen J, Rabin B. Magnesium activation of GTP hydrolysis or incubation in S-adenosyl-l-methionine reverses iron-56-particle-induced decrements in oxotremorine enhancement of K+-evoked striatal release of dopamine. *Radiat Res*. 1999; 152:637—641.
19. Evropejskaya konvenciya o zashchite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlya eksperimentov ili v inyh nauchnyh celyah. (ETS N 123). Strasburg, 18.03.1986. (in Russian)

20. Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Y., Baigildin S.S. Experimental evaluation of the effectiveness of the use of oxymethyluracil in acute toxic liver damage. Med truda i ekologiya cheloveka. 2020; 4:79-86. (in Russian)
21. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. M.: Medpress-infom; 2009. (in Russia).
22. Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Y., Muhammadieva G.F., Baigildin S.S. Experimental assessment of metabolic changes during acute exposure to paracetamol and assessment of the effectiveness of hepatoprotective drugs. Gigiena i sanitariya. 2020; 9:1016-1021. (in Russian)
23. Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Y., Muhammadieva G.F., Bakirov A.B., Smolyankin D.A., Baigildin S.S. Features of metabolic changes in experimental animals in the early stages of pharmacological correction of toxic liver damage. Toksikologicheskij vestnik. 2020;143(1):13-19. (in Russian).

Поступила/Received: 15.03.2021

Принята в печать/Accepted: 04.06.2021