

УДК 613.6.01:613.6.02:613.6.06

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ АЦЕТАМИНОФЕНА

Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Кудояров Э.Р.

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

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что производное пиримидина – оксиметилурацил – оказывает прямое защитное действие на мембраны и усиливает репаративные процессы при поражении печени различными химическими веществами (этанолом, тетрахлорметаном, совтолом, дихлорэтаном и другими) при длительных сроках интоксикации.

Цель исследования – оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром ацетаминофен-индуцированном повреждении печени в эксперименте.

Материал и методы. Ацетаминофен вводили опытным крысам однократно внутривентрикулярно в дозе 1 г/кг. Для коррекции влияния парацетамола применяли пероральное введение оксиметилурацила в дозе 50 мг/кг. Изучены структурные и метаболические изменения в ткани печени крыс по биохимическим показателям и гистоморфологическим исследованиям.

Результаты. Было установлено, что после применения препарата пиримидинового ряда оксиметилурацила у крыс наблюдалось улучшение метаболических процессов. Была установлена нормализация активности маркерных ферментов цитолиза (АсАТ, ЛДГ и АлАТ). Определялось восстановление обмена белков, свидетельствующее о положительном влиянии препарата на синтетическую функцию гепатоцитов и его выраженных мембраностабилизирующих свойствах. Отмечалось восстановление балочно-радиального строения печеночных клеток, усиление репаративных процессов в клетках печени после введения оксиметилурацила. Более выраженная положительная динамика определялась при 4-кратном введении препарата.

Ключевые слова: острая интоксикация, ацетаминофен, оксиметилурацил, гепатопротекторное действие.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Кудояров Э.Р. Метаболические и структурные изменения в печени экспериментальных животных после коррекции повреждений, вызванных высокими дозами ацетаминофена. Медицина труда и экология человека. 2022; 3:102-114.

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 - vt 60@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. N НИОКТР АААА-А16-116022610045-4.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10309>

METABOLIC AND STRUCTURAL CHANGES IN THE EXPERIMENTAL ANIMAL LIVER AFTER CORRECTION OF DAMAGE CAUSED BY HIGH DOSES OF ACETAMINOPHEN

Timasheva G.V, Repina E.F., Bakirov A.B., Baygildin S.S., Karimov D.O., Khusnutdinova N. Yu., Smolinkin D.A., Kudoyarov E.R.

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

Previous studies have shown that the pyrimidine derivative – oxymethiuracil has a direct protective effect on membranes and enhances reparative processes in liver damage with various chemicals during long periods of intoxication (ethanol, carbon tetrachloride, sovtol, dichloroethane and others).

The aim of the study- *to investigate the effect of oxymethyluracil in acute acetaminophen-induced liver damage in an experiment.*

Material and methods. *Acetaminophen was administered to experimental rats once intragastrically at a dose of 1 g /kg. To correct the effect of paracetamol, oral administration of oxymethyluracil at a dose of 50 mg per kg of body weight was used. Structural and metabolic changes in rat liver tissue were studied according to biochemical parameters and histomorphological studies.*

Results. *It was found that after the use of the pyrimidine-type drug oxymethyluracil, an improvement in metabolic processes was observed in rats. Normalization of the activity of cytolysis marker enzymes (AsAT, LDH and AIAT) was established. The restoration of protein metabolism was determined, indicating a positive effect of the drug on the synthetic function of hepatocytes and its pronounced membrane-stabilizing properties. There was a restoration of the beam-radial structure of liver cells, an increase in reparative processes in liver cells after administration of oxymethyluracil. A more pronounced positive dynamics was determined with 4-fold administration of the drug.*

Keywords: *acute intoxication, acetaminophen, oxymethyluracil, epatoprotective effect.*

Citation: *Timasheva G.V, Repina E.F., Bakirov A.B., Baygildin S.S., Karimov D.O., Khusnutdinova N. Yu., Smolinkin D.A., Kudoyarov E.R. Metabolic and structural changes in the experimental animal liver after correction of damage caused by high doses of acetaminophen. Occupational Health and Human Ecology. 2022;3:102-114.*

Correspondence: *Gulnara V. Timasheva, Candidate of Biology, Leading Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Laboratory Clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. E-mail: gulnara - vt 60@ yandex .ru*

Financing. *The work was carried out within the framework of the Rospotrebnadzor industry research program "Hygienic scientific justification for minimizing risks to the Russian population health" between 2016 and 2020 on the topic 3.5 Reg. N R & D АААА16-116022610045-4 Reg. N ICRBS.*

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10309>

Актуальными вопросами современной медицины являются диагностика, патогенез и лечение острых поражений печени, вызванных передозировкой лекарственных препаратов. В современной практике широко применяется ацетаминофен, известный как парацетамол или *N*-ацетил-*p*-аминофенол (АРАР) [1-4]. Препарат безопасен и эффективен при приеме в терапевтических дозах [2,4,5,6]. В то же время накоплены данные о токсических повреждениях печени, индуцированных передозировкой парацетамола [3,5,7,8].

При поступлении повышенных доз препарата в структуре печени происходит накопление токсичных продуктов конъюгации с сульфгидрильными группами и глюкуроновой кислотой, увеличивается количество высокореактивного метаболита *N*-ацетил-*P*-бензохинонимина вследствие снижения запасов глутатиона (GSH), инактивирующего его в условиях применения корректной дозировки [9,10]. При истощении GSH, согласно данным литературы [1,9-11], происходит усиление процессов перекисного окисления и деградация мембранных липидов, осуществляется образование ковалентных связей токсичных продуктов метаболизма ацетаминофена с белками мембран гепатоцитов, активируются цитолитические ферменты, что приводит к массивному некрозу клеток печени. Данная проблема определяет необходимость использования гепатопротекторов для лечения нарушений в печени, вызванных ацетаминофеном.

В течение нескольких десятилетий основным эффективным антидотом при отравлении парацетамолом был *N*-ацетилцистеин, который способен снижать гепатотоксичность парацетамола путем восполнения запасов клеточного глутатиона в печени, обеспечивая клетки аминокислотой цистеином – предшественником для синтеза GSH [12]. Исходя из механизмов токсичности парацетамола, целесообразным является исследование защитного действия препаратов, обладающих антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами. В исследованиях ряда авторов установлена безопасность и эффективность соединений растительного происхождения [13,14], а также химических препаратов [15,16], которые восстанавливают клеточную антиоксидантную систему, ограничивая окислительный стресс, и в целом защищают клетку от воспаления и гибели.

В ранее проведенных наших исследованиях [17,18], было установлено, что производное пиримидина - оксиметилурацил (ОМУ) - обладает выраженной антиоксидантной активностью, оказывает прямое защитное действие на мембраны и усиливает репаративные процессы при поражении печени различными токсикантами (этанолом, тетрахлорметаном, совтолом, дихлорэтаном и другими) при длительных сроках интоксикации. Актуальным становится исследование влияния ОМУ на структурно-функциональное состояние печени экспериментальных крыс после острого воздействия высоких доз парацетамола.

Цель исследований - оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром ацетаминофен-индуцированном повреждении печени в эксперименте.

Материалы и методы. Исследования проведены на аутбредных белых крысах-самцах массой 180-220 г, которые были приобретены в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово». Исследования на животных были одобрены биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» и проведены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей [19].

Крысы содержались в стандартных условиях экспериментальной клиники лабораторных животных ФБУН «УФНИИ медицины труда и экологии человека» при температуре воздуха 20-25 °С и уровне влажности 30-70%, их кормили сухим сбалансированным кормом «Чара» (ООО «МультиТорг», РФ). Крысы случайным образом были разделены на три группы: крысы группы I (контрольная) получали эквивалентные объемы дистиллированной воды внутривентрикулярно; крысы группы II получали ацетаминофен (1 г/кг, однократно, внутривентрикулярно на 1% водном растворе крахмала): IIA (АРАР 24 ч), IIB (АРАР 72 ч); крысы группы III получали ацетаминофен (1 г/кг, однократно, внутривентрикулярно) и оксиметилурацил (50 мг/кг, перорально): IIIA (АРАР + ОМУ 24 ч), IIIB (АРАР + ОМУ 72 ч).

Группы II и III были подразделены на подгруппы. В подгруппах IIA и IIB животных выводили из эксперимента через 24 и 72 часа соответственно. В подгруппе IIIA ОМУ вводили дважды - через 1 и 24 часа после АРАР, в подгруппе IIIB – четырехкратно: через 1, 24, 48, 72 часа после АРАР. Крысы выводились из эксперимента путем декапитации через 1 час после последнего введения ОМУ. Дизайн исследования и схема эксперимента были описаны нами ранее [20].

В сыворотке крови оценивали биохимические показатели с помощью диагностических наборов ООО «Вектор-Бест»: активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общий белок и фракции белков (альбумин и α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулины), холестерин (ХС) и триглицериды (ТГ), мочевая кислота (МК) [21].

Для изучения гистологических изменений кусочки ткани печени фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезвоживали в серии батареи спиртов (изопропанола), заливали парафином, разрезали на срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы печени исследовали с помощью микроскопов Zeiss AXIO Imager D2 и ЛОМО Микмед-2.

Результаты исследований обрабатывались в программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA) и представлены в виде $M \pm m$. Нормальность распределения исследуемых выборок проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нормальных распределений был использован t-критерий Стьюдента, для выборок с ненормальным распределением - критерий Манна-Уитни. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты. Для характеристики гепатотоксичности была исследована активность сывороточных ферментов у животных: через 24 часа после воздействия ацетаминофена были повышены уровни АлАТ, АсАТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы (табл.). При этом динамика

нарушений активности АлАТ и ЩФ значительно отличалась от значений в группе контроля ($p=0,003$; $p=0,001$), что свидетельствовало о цитолизе гепатоцитов. Изменения уровней АсАТ, ЛДГ не были статистически значимыми.

Таблица

Уровень биохимических показателей в сыворотке крови крыс после коррекции оксиметилурацилом на разных сроках воздействия парацетамолом

Table

The level of biochemical parameters in the blood serum of rats after oxymethyluracil correction at different periods of paracetamol exposure

Показатели	Группы животных				
	АРАР 24 ч	АРАР + ОМУ 24 ч	АРАР 72 ч	АРАР + ОМУ 72 ч	контроль
	IIA	IIIA	IIB	IIIB	I
АсАТ, Е/л	209,5 ± 4,7	213,9 ± 8,8	232,2 ± 8,4*	192,4 ± 8,4**	195,8 ± 10,9
АлАТ, Е/л	62,9 ± 9,4*	60,34 ± 4,1	72,51 ± 3,2*	68,7 ± 5,2	52,64 ± 2,01
ЛДГ, Е/л	2212,0 ± 16 4,1	2452,9 ± 142,3	2506,1 ± 168, 7*	2134,9 ± 114, 7	2162,4 ± 100,74
ЩФ, Е/л	493,1 ± 36,2 *	413,3 ± 25,5**	333,7 ± 31,3	387,3 ± 30,3	308,8 ± 15,9
ХС ммоль/л	2,40 ± 0,12	2,32 ± 0,14	2,65 ± 0,11*	2,96 ± 0,12**	2,19 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	1,12 ± 0,08	1,26 ± 0,07	1,21 ± 0,16	1,05 ± 0,06	0,88 ± 0,06
МК, моль/л	117,7 ± 7,7	118,3 ± 7,6	124,3 ± 4,6	121,26 ± 5,5	123,9 ± 3,3
Белок, г/л	61,0 ± 2,9*	69,5 ± 1,6	60,2 ± 2,0	69,4 ± 1,5	72,4 ± 0,7
Альбумины, %	44,1 ± 0,6	48,0 ± 0,7	44,7 ± 1,0	46,4 ± 1,52	45,2 ± 0,5
α ₁ -глоб., %	16,0 ± 0,7	11,8 ± 0,22	10,6 ± 0,2	12,8 ± 0,70	14,2 ± 0,8
α ₂ -глоб., %	9,4 ± 0,4*	10,3 ± 0,6	13,6 ± 0,7*	15,0 ± 0,54**	8,9 ± 0,44
β-глоб., %	15,8 ± 0,8	15,5 ± 0,2	15,9 ± 0,6	17,9 ± 0,6	16,8 ± 0,4
γ-глоб., %	14,76 ± 0,5	14,47 ± 0,7	15,24 ± 1,2	16,61 ± 1,0	14,5 ± 0,6

Примечание. * – Статистически значимая разница между животными контрольной группы и затравленными АРАР через 24 и 72 часа (II A; II B ($p<0,05$); ** – статистически значимая разница между группами животных без лечения и с лечением через 24 и 72 часа (IIA и IIIA, IIB и IIIB, ($p<0,001$).

Note. * - Statistically significant difference between control animals and those treated with APAP after 24 and 72 hours (II A; II B ($p<0,05$); ** - Statistically significant difference between groups of animals without treatment and with treatment after 24 and 72 hours (IIA and IIIA, IIB and IIIB, ($p<0,001$).

Одновременно у животных опытных групп определялись нарушения белковых и липидных компонентов сыворотки крови, а именно понижение содержания белка, альбуминов, повышение фракций глобулинов (α_1 - и α_2 -), уровня холестерина и триглицеридов, что характеризовало нарушение метаболических процессов в клетках печени. Кроме того, в печени через 24 часа воздействия парацетамола был обнаружен фокальный некроз центролобулярных и иногда перипортальных гепатоцитов, что было зафиксировано гистопатологическим анализом срезов органа (рис. 1).

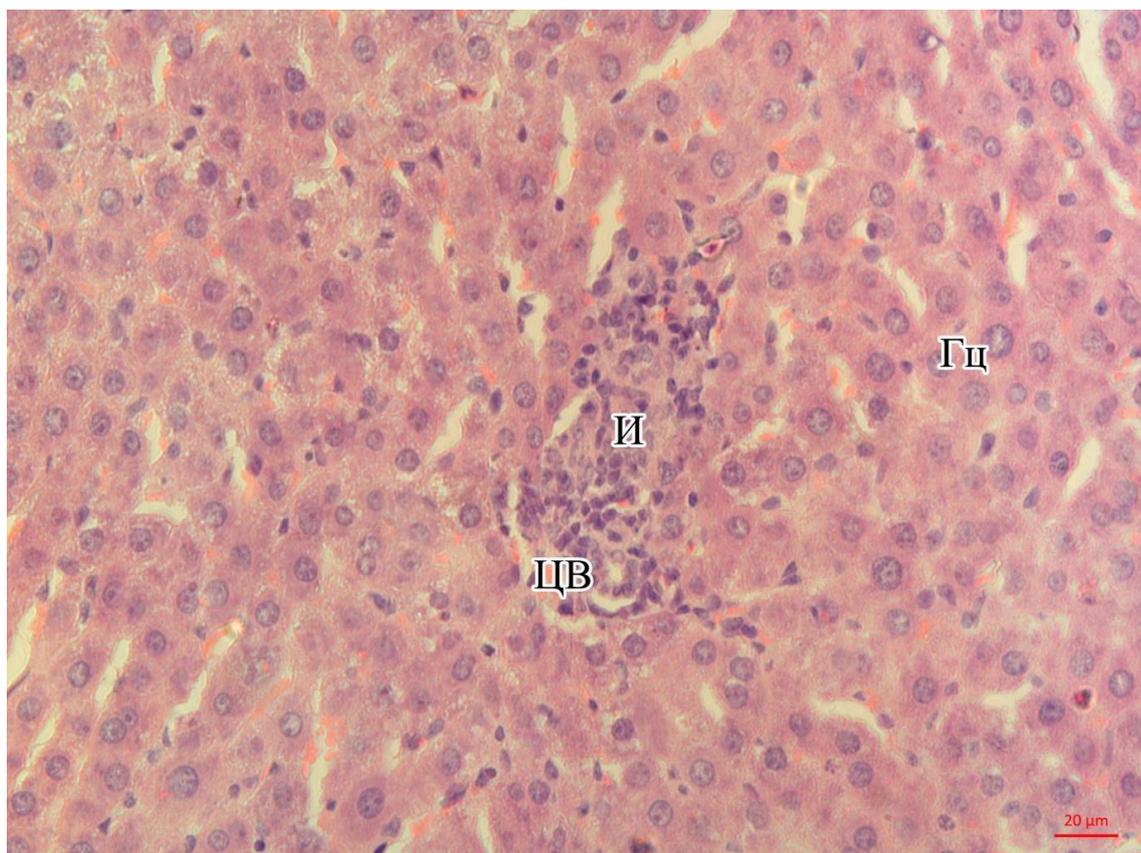


Рис.1. Паренхима печени крысы через 24 часа после введения раствора парацетамола. БД – баллонная дегенерация, ЦВ – центральная вена, И – воспалительный клеточный инфильтрат. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X100

Fig.1. Rat liver parenchyma 24 hours after paracetamol solution administration. BD, balloon degeneration; CV, central vein; I, inflammatory cell infiltrate. Hematoxylin-eosin stain. Increased X100

Через 72 часа повреждения печени были более существенными. В паренхиме печени определялись обширные очаги некроза с воспалительными инфильтратами, вакуолизация гепатоцитов, а также кровенаполнение центральных вен (рис. 2).

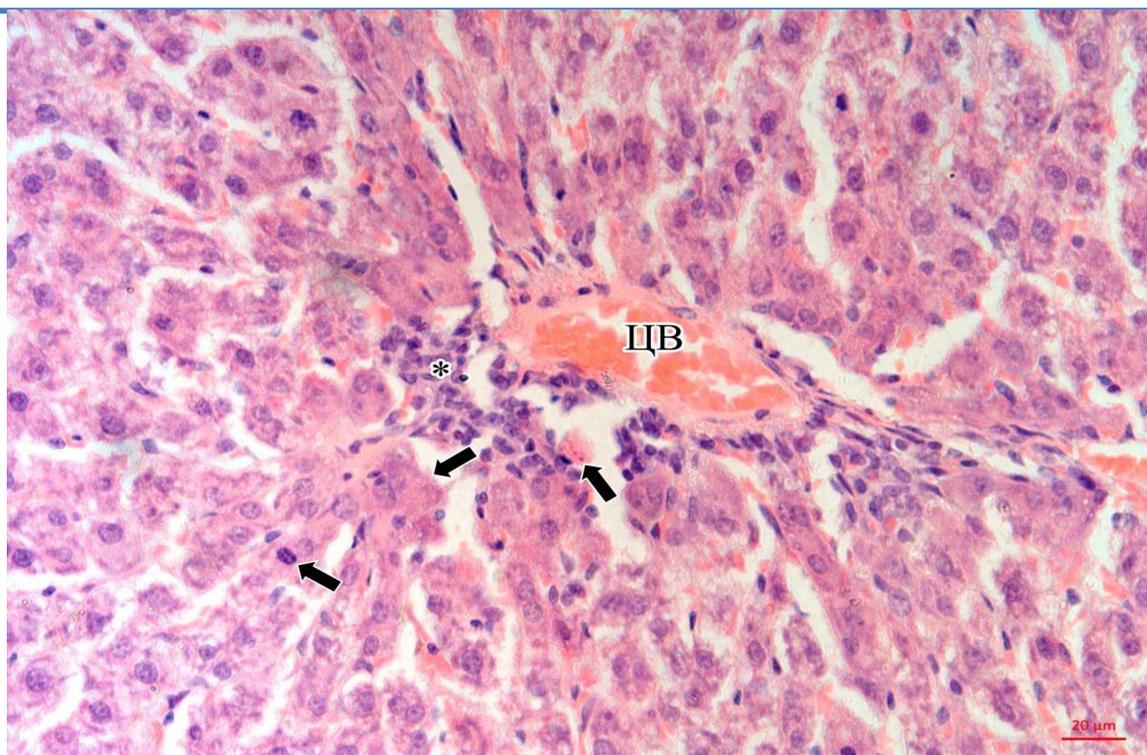


Рис. 2. Паренхима печени крыс через 72 часа после введения раствора парацетамола. ЦВ – центральная вена, черная стрелка – гибель печеночных клеток, *(звездочка) – клеточный инфильтрат. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X400.

Fig. 2. Rat liver parenchyma 72 hours after paracetamol solution administration. CV, central vein; black arrow, liver cell death; *(asterisk), cellular infiltrate. Hematoxylin-eosin stain. Increased X400.

Нарушение метаболизма в клетках печени подтверждалось динамикой уровней ферментов: активность АЛАТ повысилась на 37,8%, АсАТ на 18,6% и ЛДГ на 15,9%, разница уровней ферментов была статистически значима ($p=0,005$) между контрольной группой, что подтверждает наличие цитолиза клеток. Определялось снижение альбуминов и повышение фракции глобулинов (α_2 -глобулинов на 52,5%), что свидетельствовало о признаках острых воспалительных процессов.

Корректирующие эффекты оксиметилурацила сравнивали при 2- и 4-кратном влиянии. Пероральное введение ОМУ дважды через 1 и 24 часа на фоне воздействия АРАР уменьшило повреждение печени. На микроскопических препаратах в основном определялось балочно-радиальное строение печеночных клеток, большинство гепатоцитов имели нормальное ядро с ядрышком и цитоплазму (рис. 3).

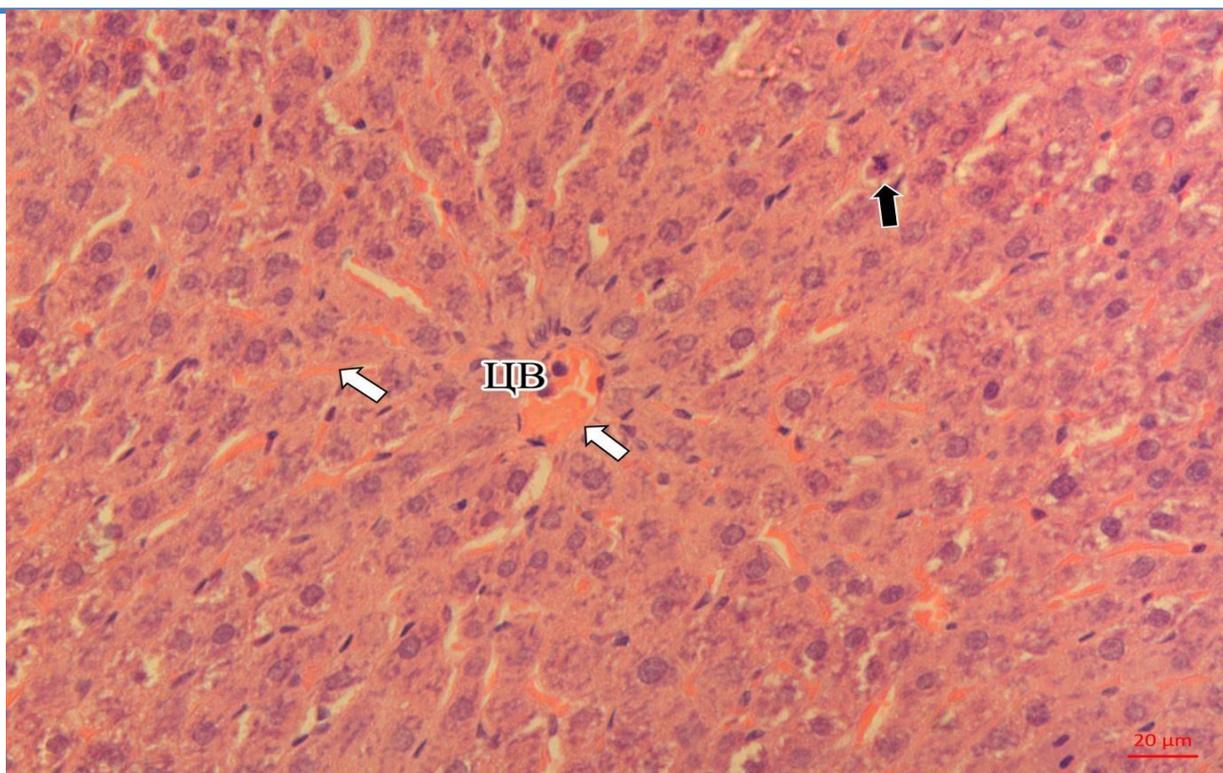


Рис.3. Паренхима печени крысы через 24 часа после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией оксиметилурацилом. ЦВ – центральная вена, черная стрелка – ацидофильное тельце, белая стрелка кровенаполненность сосудов. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X400.

Fig.3. Rat liver parenchyma 24 hours after paracetamol solution administration followed by correction with oxymethyluracil. CV - central vein, black arrow - acidophilic body, white arrow - blood vessels. Hematoxylin-eosin stain. Increased X400.

В то же время у двух крыс данной группы был зафиксирован фокальный некроз и кровенаполнение центральных вен, редко встречались фигуры митоза. Нормализация метаболических процессов проявлялась в снижении активности ЩФ на 18,5% и повышении уровня общего белка на 13,9% по сравнению с группой IIA (АРАР).

4-кратное введение ОМУ заметно уменьшило повреждение печени, что продемонстрировано гистопатологическим анализом срезов печени. В образцах печени, по сравнению с первыми 24 часами коррекции, не обнаруживались некротические изменения и инфильтрация, балочно-радиальное строение печеночных клеток было сохранено. В паренхиме у одной крысы зафиксированы гепатоцеллюлярные повреждения, которые ограничивались локализованным некрозом вокруг центрилобулярных областей, у другой крысы выявлялась вакуолизация гепатоцитов и клеточная инфильтрация. Определялись редкие фигуры митоза, характеризующие репаративные процессы (рис. 4).

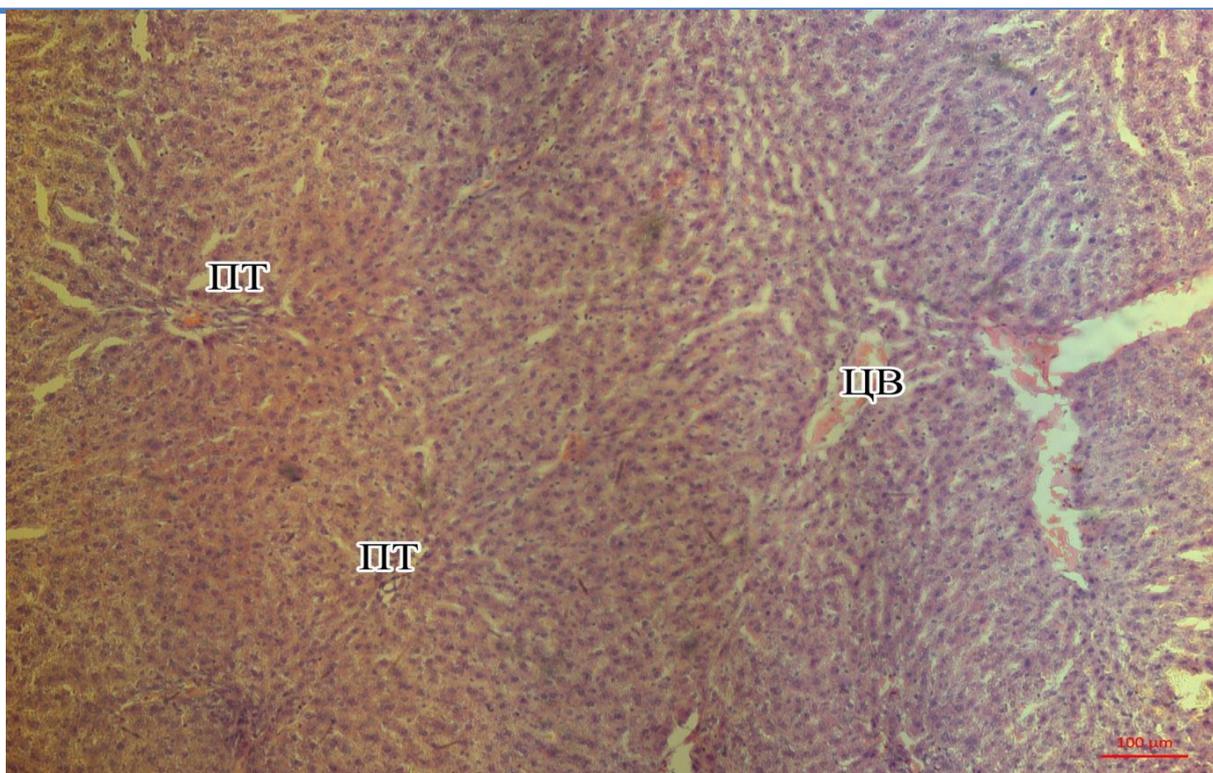


Рис.4 Паренхима печени крысы через 72 часа после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией оксиметилурацилом. ПТ – портальный тракт, ЦВ – центральная вена. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X100.

Fig. 4 Rat liver parenchyma 72 hours after paracetamol solution injection followed by correction with oxymethyluracil. PT, portal tract; CV, central vein. Hematoxylin-eosin stain. Increased X100.

Введение ОМУ через 72 часа оказало влияние и на динамические изменения сывороточной активности ферментов, прежде всего АсАТ и ЛДГ, значения которых снизились до уровня контрольной группы: активность АсАТ до $192,37 \pm 8,37$ Ед/л (в контроле $195,78 \pm 10,9$ Ед/л), ЛДГ до $2134,86 \pm 114,66$ Ед/л (в контроле $2162,36 \pm 100,72$ Ед/л). В тот же период определялись более низкие уровни АлАТ, относительно крыс, получавших АРАР (табл.). Одновременно отмечалось восстановление содержания белка до значений в контрольной группе, повышался уровень альбуминовой фракции сыворотки крови, представляющей собой основной компонент белка сыворотки. Необходимо отметить, что положительное влияние ОМУ на синтетическую функцию гепатоцитов проявилось уже через 24 ч, что характеризует выраженные мембраностабилизирующие свойства препарата. Полученные наблюдения показали, что ОМУ обладает корректирующими свойствами для устранения гепатотоксичности АРАР.

Обсуждение. В работах многих исследователей последних лет было установлено, что ацетаминофен при передозировке обладает гепатотоксичностью, оказывая токсическое влияние на метаболические процессы в печени [3,5,7,8]. Поэтому актуальным вопросом медицины настоящего времени является исследование препаратов, обладающих гепатопротекторной активностью и повышающих устойчивость организма для снижения токсичности АРАР. Выполненное исследование было направлено на изучение корректирующего применения препарата оксиметилурацила при поражении печени,

обусловленных введением повышенных доз парацетамола. Ранее гепатопротективное действие препаратов пиримидинового ряда было доказано при повреждении печени различными химическими токсикантами на длительных сроках интоксикации [17,18].

Результаты, полученные в ходе данной работы, показали, что корректирующее введение ОМУ значительно ограничивало гепатоцеллюлярное повреждение и некроз, вызванные АРАР. В структуре печени было восстановлено балочно-радиальное строение клеток, что подтверждает мембранопротективные свойства препарата, снижающих токсическое воздействие парацетамола на мембраны гепатоцитов и внутриклеточных органелл. Кроме того, выявленные на гистологических препаратах редкие фигуры митоза свидетельствуют о процессах репарации в органе и характеризуют детоксикационные свойства ОМУ. Одновременно было констатировано снижение активности АсАТ, ЛДГ, АлАТ в сыворотке крови, увеличение концентрации белка и фракции альбуминов, эффект имел особое проявление при 4-кратном введении ОМУ, что также характеризует мембраностабилизирующие свойства препарата.

Заключение. Полученные данные продемонстрировали, что оксиметилурацил имеет выраженный гепатопротективный эффект, это предполагает его использование в качестве эффективного дополнительного средства для коррекции острых токсических поражений печени, вызванных ацетаминофеном.

Список литературы:

1. Marta J-B, Jerzy Z. Nowak Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. EnvironSciPollut. 2018; 25(22):21498-21524.
2. Раменская. Г.В., Пилипович А.А. Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома. РМЖ. Неврология. 2017; 20(4):1006-1013.
3. Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L. About Paracetamol Again Orv Hetil. 2001; 142(7):345-390.
4. Танатаров С.З. Парентеральное применение парацетамола для совершенствования анестезии в онкохирургии. Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» 2012; 2:-84-87.
5. Brune K, Renner B, Tiegsg. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. Eur J Pain. 2015; 19(7):953-65.
6. Jóźwiak-Bebenista M., Nowak J.Z. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Aug; 25(22):21498-21524.
7. Bunchorntavaku C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013; 17(4): 587-607. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005.
8. Bunchorntavakul C., Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. Clin Liver Dis. 2018; 22(2):325-346.
9. Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. Exp Toxicol Pathol. 2014 Oct; 66(8):351-6. doi: 10.1016/j.etp.2014.04.004. Epub 2014 May 24.
10. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007; Aug; 11(3):525-48. doi: 10.1016/j.cld.2007.06.006.

11. Wang Xu, Wu Qinghua, Liu Aimei, Anadón Arturo, Rodríguez José-Luis, Martínez-Larrañaga María-Rosa, Yuan Zonghui, Martínez María-Aránzazu. Paracetamol: Overdose-Induced Oxidative Stress Toxicity, Metabolism, and Protective Effects of Various Compounds in Vivo and in Vitro. *Drug Metab Rev.* 2017; 49(4):395-437.
12. Saito C., Zwingmann C., Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):246-54. doi: 10.1002/hep.23267.
13. Xu X-Y., Hu J-N., Liu Z., Zhang R., He Y-F., Hou W., Wang Z-Q., Yang G., Li W. Saponins (Ginsenosides) From the Leaves of *Panax quinquefolius* Ameliorated Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Agric Food Chem.* 2017 May 10;65(18):3684-3692. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00610.
14. Sandeep B. S., Balaji V., Meeran M.F. N., Goyal S.N., Patil Ch.R., Ojha Sh. Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals against Acetaminophen-Induced Liver Injury *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(12), 3776; <https://doi.org/10.3390/ijms19123776>.
15. Liu W.-X., Jia Feng-Lan, He Yue-Ying, Zhang Bao-Xu. Protective effects of 5-methoxypsoralen against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World J Gastroenterol* 2012 May 14;18(18):2197-202. doi: 10.3748/wjg.v18.i18.2197.
16. Zhang J.Y., Song S.D., Pang Q., Zhang R.Y., Wan Y., Yuan D.W., Wu Q.F., Liu C. Hydrogen-rich water protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(14):4195-4209.
17. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами. Уфа: ООО «Принт-2»; 2016.
18. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р. Антигипоксическая активность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. *Токсикологический вестник.* 2018; 4: 20-26.
19. Directive 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the protection of animals used for scientific purposes, of 22 September 2010. URL: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> (дата обращения: 30.01.2022). – Текст: электронный.
20. 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.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.

References:

1. Marta J-B, Jerzy Z. Nowak. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Environ Sci Pollut.* 2018; 25(22):21498-21524.

2. Ramenskaja. G.V., Pilipovich A.A. Combined drug in the treatment of pain. *RMZh. Nevrologija*. 2017; 20(4):1006-1013. (in Russia).
3. Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L. About Paracetamol Again *Orv Hetil*. 2001;142(7):345-390.
4. Tanatarov S.Z. Parenteral use of paracetamol to improve anesthesia in cancer surgery. *Nauchno-meditsinskiy zhurnal «Vestnik Avicenny»*. 2012, 2:84-87. (in Russia).
5. Brune K, Renner B, Tiegls G. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. *Eur J Pain*. 2015; 19(7):953-65.
6. Józwiak-Bebenista M., Nowak J.Z. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Aug;25(22):21498-21524.
7. Bunchorntavaku C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(4): 587-607. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005.
8. Bunchorntavakul C., Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(2):325-346.
9. Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Exp Toxicol Pathol*. 2014 Oct;66(8):351-6. doi: 10.1016/j.etp.2014.04.004. Epub 2014 May 24.
10. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007; Aug;11(3):525-48. doi: 10.1016/j.cld.2007.06.006.
11. Wang Xu, Wu Qinghua, Liu Aimei, Anadón Arturo, Rodríguez José-Luis, Martínez-Larrañaga María-Rosa, Yuan Zonghui, Martínez María-Aránzazu. Paracetamol: Overdose-Induced Oxidative Stress Toxicity, Metabolism, and Protective Effects of Various Compounds in Vivo and in Vitro. *Drug Metab Rev*. 2017; 49(4):395-437.
12. Saito C., Zwingmann C., Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):246-54. doi: 10.1002/hep.23267.
13. Xu X-Y., Hu J-N., Liu Z., Zhang R., He Y-F., Hou W., Wang Z-Q., Yang G., Li W. Saponins (Ginsenosides) From the Leaves of *Panax quinquefolius* Ameliorated Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Agric Food Chem*. 2017 May 10;65(18):3684-3692. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00610.
14. Sandeep B. S., Balaji V., Meeran M.F. N., Goyal S.N., Patil Ch.R., Ojha Sh. Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals against Acetaminophen-Induced Liver Injury *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19(12), 3776; <https://doi.org/10.3390/ijms19123776>.
15. Liu W.-X., Jia Feng-Lan, He Yue-Ying, Zhang Bao-Xu. Protective effects of 5-methoxypsoralen against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World J Gastroenterol* 2012 May 14;18(18):2197-202. doi: 10.3748/wjg.v18.i18.2197.
16. Zhang J.Y., Song S.D., Pang Q., Zhang R.Y., Wan Y., Yuan D.W., Wu Q.F., Liu C. Hydrogen-rich water protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(14):4195-4209.
17. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina Je.F., Karimov D.O. Experimental pharmacocorrection of toxic liver damage with antioxidants. *Ufa: OOO Print-2*; 2016. (in Russia)

18. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Husnutdinova N.YU., Smolyankin D.A., Baigildin S.S., Bakirov A.B., Gimadieva A.R. Antihypoxic activity of the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2018; 4: 20-24. (in Russian)
19. Directive 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the protection of animals used for scientific purposes, of 22 September 2010. URL: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
20. Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.YU., Mukhammadieva G.F., Baigildin S.S. Metabolic changes during acute exposure to paracetamol and assessment of the effectiveness of hepatoprotective drugs. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99(9):1016-1021. (in Russian)
21. Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike*. M.: Medpress-infom; 2009. (in Russia).

Поступила/Received: 15.04.2022

Принята в печать/Accepted: 15.06.2022