

УДК 615.28

ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОАЦЕТАМИДА И КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Гизатуллина А.А.¹, Репина Э.Ф.¹, Ахмадеев А.Р.¹, Якупова Т.Г.¹, Кудояров Э.Р.¹, Хмель А.О.¹, Каримов Д.О.^{1,2}

¹ ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А.Семашко», Москва, Россия

Печень является ключевым органом метаболизма и детоксикации, однако под воздействием токсических веществ, лекарственных препаратов и метаболических нарушений подвержена повреждениям, приводящим к развитию хронических заболеваний. В экспериментальной гепатологии особое значение приобретает изучение транскрипционной активности генов антиоксидантной защиты при моделировании хронического токсического поражения печени, например, с использованием тиацетамида.

Цель исследования. Оценить влияние комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином на экспрессию генов Sod1, Nqo1 и Hmox1 в печени крыс при хроническом воздействии тиацетамида.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на аутбредных самцах крыс, которым моделировали хроническое токсическое поражение печени тиацетамидом. Животные были разделены на четыре группы: контрольная, с токсическим воздействием, а также две группы с коррекцией различными средствами, обладающими антиоксидантной и антигипоксантаминой активностью. Экспрессию генов Sod1, Nqo1 и Hmox1 в тканях печени определяли через 50 дней методом ПЦР в реальном времени с нормализацией по гену Gapdh. Статистический анализ включал дисперсионный анализ и апостериорные тесты.

Результаты. Выявлено, что применение комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином приводит к статистически значимому повышению экспрессии гена Nqo1 по сравнению с группой тиацетамида без коррекции. Экспрессия Sod1 и Hmox1 в группах с применением гепатопротекторов изменялась незначительно и не достигала статистической значимости. Адemetионин оказывал менее выраженное влияние на исследуемые гены.

Заключение. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином проявляет перспективные свойства для коррекции окислительного стресса при хроническом токсическом поражении печени, что подтверждается повышением экспрессии гена Nqo1. Полученные данные являются промежуточными и будут дополнены итоговыми результатами по завершении эксперимента.

Ключевые слова: эксперимент, тиацетамид, токсическое действие, печень, экспрессия генов, Nqo1, Sod1, Hmox1

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Финансирование: Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» на 2021-2025 гг. п.6.1.8, № гос. регистрации 121062100058-8.

Для цитирования: Гизатуллина А.А., Репина Э.Ф., Ахмадеев А.Р., Якупова Т.Г., Кудояров Э.Р., Хмель А.О., Каримов Д.О. Генетические маркеры антиоксидантной защиты печени при субхроническом введении тиацетамида и коррекции гепатопротекторными препаратами. Медицина труда и экология человека. 2025; 4: 288 – 306. doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10414>.

Для корреспонденции: Гизатуллина Алина Анваровна, младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, e-mail: alinagisa@yandex.ru

TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY OF ANTIOXIDANT DEFENSE GENES IN LIVER TISSUE UNDER CHRONIC EXPOSURE TO THIOACETAMIDE AND CORRECTION WITH HEPATOPROTECTIVE DRUGS

Gizatullina AA¹, Repina EF¹, Akhmadeev A.R.¹, Yakupova T.G.¹, Kudoyarov ER¹, Khmel AO¹, Karimov D.O.^{1,2}

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

² The Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

The liver is a key organ of metabolism and detoxification, but under the influence of toxic substances, drugs and metabolic disorders it is susceptible to damage leading to the development of chronic diseases. In experimental hepatology, the study of the transcriptional activity of antioxidant defense genes in the modeling of chronic toxic liver damage, for example, using thioacetamide, is of particular importance.

Objective. To evaluate the effect of a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine on the expression of Sod1, Nqo1 and Hmox1 genes in the liver of rats under chronic exposure to thioacetamide.

Materials and methods. The experiment was conducted on outbred male rats, which were modeled with chronic toxic liver damage by thioacetamide. The animals were divided into four groups: control, with toxic exposure, and two groups with correction by various agents with antioxidant and antihypoxic activity. The expression of the Sod1, Nqo1 and Hmox1 genes in liver tissues was determined after 50 days by real-time PCR with normalization for the Gapdh gene. Statistical analysis included analysis of variance and post hoc tests.

Results. It has been shown that the use of a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine leads to a statistically significant increase in the expression of the Nqo1 gene compared to the thioacetamide group without correction. The expression of Sod1 and Hmox1 in the groups using hepatoprotectors changed insignificantly and did not reach statistical significance. Ademetionine had a less pronounced effect on the studied genes.

Conclusion. The complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine exhibits promising properties for the correction of oxidative stress in chronic toxic liver damage, which is confirmed by an increase in the expression of the Nqo1 gene. The obtained data are intermediate and will be supplemented with final results upon completion of the experiment.

Keywords: experiment, thioacetamide, toxic effect, liver, gene expression, Nqo1, Sod1, Hmox1

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: This work was funded by a grant under the sectoral research program of Rospotrebnadzor "Scientific Justification of the National System for Ensuring Sanitary and Epidemiological Well-being, Risk Management for Health, and

Improving the Quality of Life of the Russian Population" for 2021-2025, point 6.1.8, State Registration No. 121062100058-8.

For citation: Gizatullina A.A., Repina E.F., Akhmadeev A.R., Yakupova T.G., Kudoyarov E.R., Khmel A.O., Karimov D.O. Genetic markers of antioxidant protection of the liver during subchronic administration of thioacetamide and correction with hepatoprotective drugs. Occupational Health and Human Ecology. 2025; 4: 288–306. doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10414>.

For correspondence: Alina A. Gizatullina, Junior Researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, e-mail: alinagisa@yandex.ru

Печень играет ключевую роль в метаболизме, детоксикации и поддержании гомеостаза организма, однако под воздействием различных факторов, таких как токсические вещества, лекарственные препараты и метаболические нарушения, она подвержена повреждениям, которые могут привести к развитию хронических заболеваний и дисфункций органа [1]. Одним из важнейших патогенетических механизмов повреждения печени является окислительный стресс – дисбаланс между образованием реактивных кислородных метаболитов и антиоксидантной защитой, способствующий повреждению клеток и развитию воспаления [2, 3].

Современные исследования выделяют сигнальный путь KEAP1-NFE2L2 как центральный регулятор клеточного ответа на окислительный стресс, который активирует экспрессию антиоксидантных ферментов, включая Sod1 и Nqo1, обеспечивая защиту гепатоцитов. Активация этого пути рассматривается как перспективное направление для разработки эффективных гепатопротекторных средств, способных снижать токсическое воздействие и способствовать регенерации печени [4, 5].

Изучение транскрипционной активности генов Sod1, Nqo1 и Hmox1 изучается в контексте различных гепатопатологий, в том числе неалкогольного стеатогепатита [6], оценке влияния различных экзотоксинов [7]. Кроме того, сообщается о высокой активности белковых продуктов, синтезированных генами Sod1 и Nqo1 в печени, в ответ на компоненты нестероидных противовоспалительных препаратов, известных гепато- и гастротоксичностью [8, 9].

Одним из известных гепатотоксинов, широко используемых в экспериментальных моделях для индукции хронического повреждения печени, является тиацетамид

[10-12]. Его токсическое действие связано с развитием окислительного стресса, воспалением и гибелью гепатоцитов. Изучение механизмов повреждения печени при воздействии тиацетамида и поиск эффективных средств коррекции остаются актуальными задачами современной гепатологии [13, 14]

Препараты на основе адеметионина, такие как «Самеликс», широко применяются в терапии различных заболеваний печени благодаря своим антиоксидантным, дезинтоксикационным и регенерирующим свойствам. Отмечается его эффективность при лечении хронической алкогольной болезни печени с синдромом холестаза, жировой дистрофии печени, хронического гепатита, токсического поражения печени различной этиологии, хронического бескаменного холецистита, холангита, цирроза печени и печеночной энцефалопатии [15, 16].

Комплексные соединения на основе оксиметилурацила обладают выраженными антиоксидантными и антигипоксинтными свойствами, способными модулировать экспрессию генов, ответственных за защиту организма от повреждения [17, 18].

Ранее было показано, что хроническое воздействие акриламида влияет на экспрессию генов антиоксидантной защиты печени, таких как *Sod1*, *Nqo1* и *Nfe2l2*, а медикаментозная коррекция с использованием комплексных соединений на основе оксиметилурацила способна модулировать эти изменения [19].

Цель исследования – оценить влияние комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином на экспрессию генов *Sod1*, *Nqo1* и *Hmox1* в печени крыс при хроническом воздействии тиацетамида.

Материалы и методы. Хроническое токсическое воздействие тиацетамида изучали на аутбредных конвенциональных самцах крыс в течение 100 дней. Всего использовали 56 особей. Здоровые, половозрелые крысы (170-190 г) по 14 особей были равномерно распределены по контрольной и экспериментальным группам с учётом веса. Идентификация животных осуществлялась с помощью индивидуальных меток. В таблице представлен дизайн исследования.

Таблица. Дизайн исследования

Table. Study design

Группы	Описание групп
К-	Физраствор 2 раза в неделю, в/б* (аналог введения токсиканта); Физраствор ежедневно в рабочие дни, в/ж** (аналог введения корректирующего вещества)
ТАА (К+)	Тиацетамид 2 раза в неделю, в/б (токсикант);

	Физраствор ежедневно в рабочие дни либо за 1 час до введения токсиканта, в/ж (аналог введения корректирующего вещества)
ТАА+ Самеликс	Тиаоацетамид 2 раза в неделю, в/б (токсикант); Самеликс ежедневно в рабочие дни либо за 1 час до введения токсиканта, в/ж (корректирующее вещество)
ТАА+МГ-10	Тиаоацетамид 2 раза в неделю, в/б (токсикант); МГ-10 (500,0) ежедневно в рабочие дни либо за 1 час до введения токсиканта, в/ж (корректирующее вещество)

* в/б – внутривенно; ** в/ж – внутривенно

* i/p – intraperitoneal; ** i/g – intragastric

Были выбраны следующие дозировки веществ:

- тиаоацетамид – 50 мг/кг массы тела [20];
- адеметионин («Самеликс 400 мг» - производитель ООО Фирма «Фермент», Россия) – 25 мг/кг массы тела, рекомендованная как максимальная разовая в официальной инструкции по применению препарата²⁷;
- соединение МГ-10 (комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином) – 500 мг/кг массы тела, выбранная как наиболее эффективная в экспериментах по изучению его антигипоксических свойств [21].

В середине срока (через 50 дней) эксперимента по 7 животных из каждой группы были эвтаназированы с помощью CO₂ камеры. Оставшиеся животные продолжили участие в исследовании для последующих этапов анализа. Образцы печени замораживали в жидком азоте и помещали в реагент Extract RNA (ЗАО «Евроген») для выделения тотальной РНК согласно протоколу. Синтез кДНК выполняли с использованием MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 (ЗАО «Евроген»). Экспрессию генов оценивали методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen) с применением специфичных праймеров и красителя SYBR Green. Уровень РНК нормализовали по гену домашнего хозяйства. Оценку экспрессии гена проводили с использованием метода 2^{Δ(-ΔΔCt)} согласно рекомендациям Livak и соавт. [22].

Статистический анализ выполняли в программе SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA). Нормальность распределения проверяли критерием Колмогорова–Смирнова, различия между группами оценивали однофакторным ANOVA с апостериорными тестами Тьюки и Тамхейна. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка. Для повышения надежности применяли бутстрэп-метод с многократной

²⁷ Официальная инструкция размещена на сайте Государственного реестра лекарственных средств РФ: <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

генерацией выборок по Монте-Карло. Значимость различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты. Средний уровень экспрессии гена *Sod1* был минимальным в группе контроля и составил $1,12 \pm 0,39$ (рисунок 1). В группе «ТАА (К+)» уровень экспрессии был на 69,6% выше, чем в группе «К-». Однако данные различия не достигли статистической значимости. В экспериментальных группах «ТАА+Самеликс» и «ТАА+МГ-10» уровень экспрессии составил $1,51 \pm 0,18$ и $1,47 \pm 0,34$ соответственно, что на 34,8% и 31,1% выше, чем в группе контроля. Несмотря на тенденцию к повышению, эти изменения также не были статистически значимыми ($p=1,0$ и $p=0,995$ соответственно), что указывает на относительную стабильность экспрессии *Sod1* при применении препаратов.

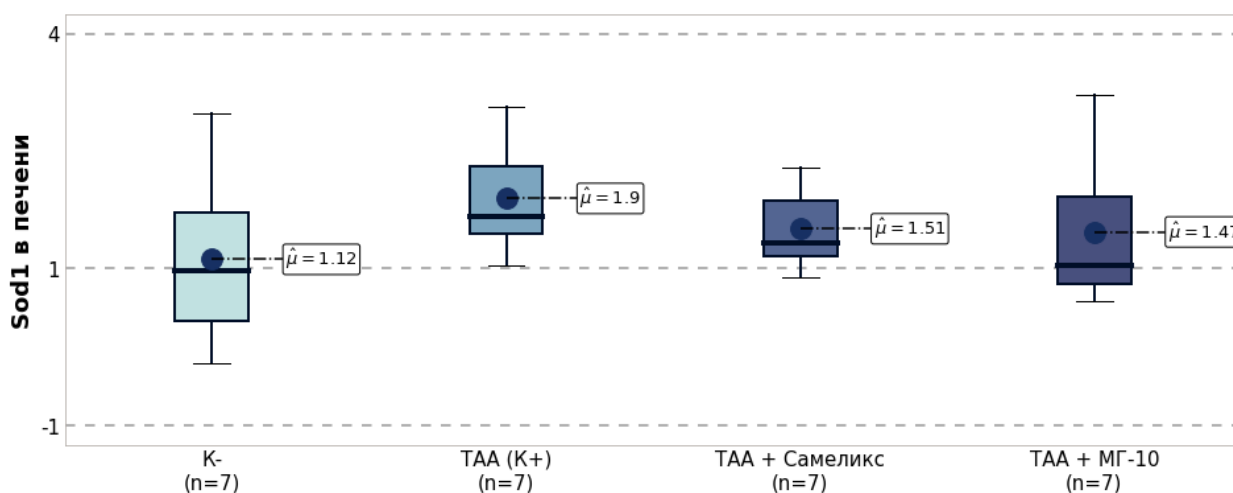


Рисунок 1. Уровень экспрессии гена *Sod1* в ткани печени крыс через 50 дней эксперимента

Figure 1. The level of *Sod1* gene expression in rat liver tissue after 50 days of the experiment

Анализ экспрессии гена *Nqo1* выявил более выраженные изменения (рисунок 2). Минимальное значение экспрессии наблюдалось в группе «ТАА (К+)», составив $-7,6 \pm 0,16$, что на 11,8% ниже показателя группы «К-» ($-6,85 \pm 0,32$). В группе «ТАА+МГ-10» уровень экспрессии был на 6,5% выше, чем в группе «К-», и на 15,8% выше, чем в группе «ТАА (К+)». Причем, разница между кратностью экспрессии в группах с МГ-10 и только токсикантом без коррекции была статистически значимой ($p=0,001$). Кроме того, статистически значимыми оказались различия между группами «ТАА+Самеликс» и «ТАА+МГ-10» ($p=0,001$). Полученные данные

могут свидетельствовать о том, что соединение МГ-10 способствует значительному восстановлению экспрессии *Nqo1*, связанного с антиоксидантной защитой печени, в то время как препарат «Самеликс» оказывает менее выраженный эффект.

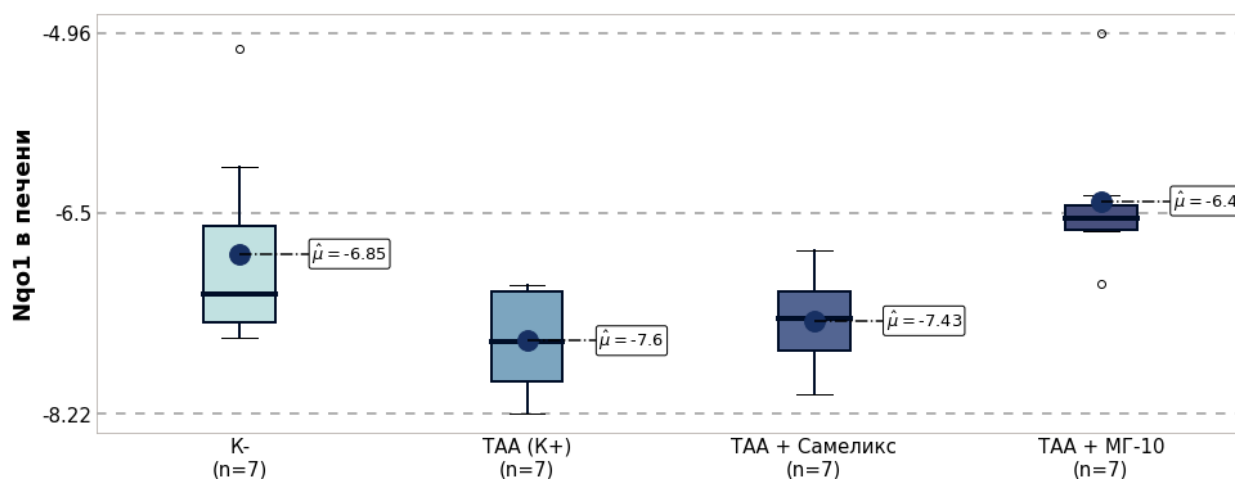


Рисунок 2. Уровень экспрессии гена *Nqo1* в ткани печени крыс через 50 дней эксперимента

Figure 2. The level of *Nqo1* gene expression in rat liver tissue after 50 days of the experiment

Средняя кратность экспрессии гена *Htoх1* показала минимальное значение в группе «ТАА+МГ-10», что на 6,5% ниже, чем в группе «К-». Максимальное значение наблюдалось в группе «ТАА+Самеликс», что, напротив, на 7,2% выше, чем в группе «К-». Различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,2$).

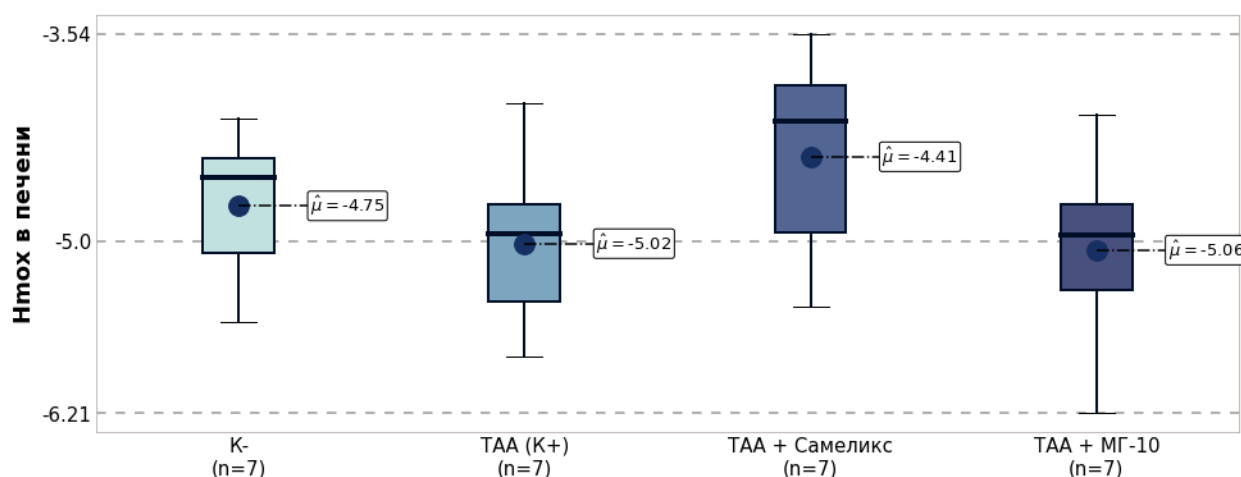


Рисунок 3. Уровень экспрессии гена *Hmox1* в ткани печени крыс через 50 дней эксперимента

Figure 3. The level of *Hmox1* gene expression in rat liver tissue after 50 days of the experiment

Обсуждение. Полученные результаты позволяют сделать несколько важных наблюдений и сопоставить их с данными литературы.

Значительное повышение экспрессии гена *Nqo1* под воздействием МГ-10 свидетельствует о его способности усиливать фазу II детоксикации, что является важным механизмом защиты клеток печени от окислительного стресса и токсического повреждения [23-25]. *Nqo1* играет ключевую роль в нейтрализации реактивных метаболитов и поддержании клеточного гомеостаза, и его активация рассматривается как перспективный маркер гепатопротекции [26]. Статистически значимое увеличение экспрессии *Nqo1* и существенные различия по сравнению с группой, получавшей «Самеликс», подчеркивают преимущество МГ-10 в модуляции этого защитного механизма.

Наблюдаемая тенденция к повышению экспрессии *Sod1* в группе МГ-10, несмотря на отсутствие статистической значимости, указывает на положительное влияние препарата на ферментативные антиоксидантные системы. SOD1 является одним из основных ферментов, нейтрализующих супероксидные радикалы, и его поддержание важно для ограничения окислительного повреждения. Отсутствие значимых изменений может быть связано с ограниченной выборкой или относительной устойчивостью этого гена на данном сроке эксперимента к воздействию токсиканта и препарата.

Активация антиоксидантных путей является ключевым механизмом гепатопротекции при токсическом повреждении печени. В частности, сигнальный путь KEAP1-NFE2L2 (Nrf2) играет центральную роль в регуляции клеточного ответа на окислительный стресс, стимулируя экспрессию цитопротекторных генов, таких как *Sod1* и *Nqo1*. Современные исследования показывают, что эффективные гепатопротекторы активируют этот путь, что приводит к снижению уровня реактивных форм кислорода и восстановлению гомеостаза клеток печени [27].

Экспрессия гена *Hmox1* в группе с МГ-10 показала незначительное снижение, а в группе с Самеликсом – тенденцию повышения без статистической значимости. *Hmox1* является индуцируемым стрессовым геном, участвующим в деградации

гема и обладающим цитопротекторными свойствами [28]. Отсутствие значимых изменений в экспрессии *Hmox1* может быть связано с тем, что этот ген является маркером острого окислительного стресса и воспалительной реакции, которые к моменту проведения анализа могли уже частично регрессировать. Кроме того, *Hmox1* часто демонстрирует пульсирующий характер экспрессии, зависящий от стадии повреждения и восстановления тканей, что затрудняет выявление устойчивых изменений при хроническом воздействии [29].

Полученные результаты подтверждают важность комплексного подхода к оценке гепатопротекторных средств, учитывающего не только биохимические показатели, но и молекулярные маркеры антиоксидантной защиты. МГ-10 оказывает более выраженный и статистически подтверждённый эффект на ключевой ген детоксикации *Nqo1*, что делает его перспективным соединением для дальнейших исследований с целью оценки протекторных свойств.

Заключение. В модели субхронического поражения печени тиацетамидом комплекс 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином обеспечил статистически значимое восстановление транскрипционной активности гена *Nqo1* относительно группы ТАА без коррекции ($p=0,001$), тогда как адеметионин выраженного эффекта на данный ген не показал ($p<0,05$).

Настоящие данные представляют промежуточные результаты хронического 100-дневного эксперимента и отражают транскрипционную активность генов антиоксидантной защиты в печени на 50-й день наблюдения. Полученные результаты будут дополнены итоговыми показателями по завершении полного срока исследования, что позволит всесторонне оценить влияние гепатопротекторных препаратов на транскрипционную активность изучаемых генов

Список литературы:

1. Макарова А. С. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза гепатоцеллюлярной карциномы и современные возможности лекарственной терапии // Успехи молекулярной онкологии. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-aspekty-patogeneza-gepatotsellyulyarnoy-kartsinomy-i-sovremennye-vozmozhnosti-lekarstvennoy-terapii>
2. Петров В. И., Осадченко Н. А. Влияние острой и хронической алкоголизации крыс на показатели окислительного стресса и метаболической активности печени

- в условиях *in vitro* // Вестник ВолГМУ. 2024. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ostroy-i-hronicheskoy-alkogolizatsii-krysa-na-pokazateli-okislitel'nogo-stressa-i-metabolicheskoy-aktivnosti-pecheni-v>
3. Кравченко С. Д., Козлова Н. М., Тирикова О. В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП // МНИЖ. 2022. №8 (122). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-otsenki-okislitel'nogo-stressa-v-kachestve-potentsialnyh-biomarkerov-pri-nazhbp>
4. Zhou J, Zhang N, Zhao L, Wu W, Zhang L, Zhou F, Li J. Astragalus Polysaccharides and Saponins Alleviate Liver Injury and Regulate Gut Microbiota in Alcohol Liver Disease Mice. *Foods*. 2021 Nov 3;10(11):2688. doi: 10.3390/foods10112688. PMID: 34828972; PMCID: PMC8623381.
5. Lee DH, Park JS, Lee YS, Han J, Lee DK, Kwon SW, Han DH, Lee YH, Bae SH. SQSTM1/p62 activates NFE2L2/NRF2 via ULK1-mediated autophagic KEAP1 degradation and protects mouse liver from lipotoxicity. *Autophagy*. 2020 Nov;16(11):1949-1973. doi: 10.1080/15548627.2020.1712108. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31913745; PMCID: PMC7595589.
6. Yamauchi A., Tone T., Toledo A., Igarashi K., Sugimoto K., Miyai H., Deng D., Nakamura J., Lim H. S., Kaku T., Hirano E., Shindo T. Placental extract ameliorates liver fibrosis in a methionine- and choline-deficient diet-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biomed Res*. 2020;41(1):1-12. doi: 10.2220/biomedres.41.1. PMID: 32092735.
7. Zhang B., Li M., Zhou G., Gu X., Xie L., Zhao M., Xu Q., Tan G., Zhang N. ZnO-NPs alleviate aflatoxin B1-induced hepatotoxicity in ducklings by promoting hepatic metallothionein expression. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023 May;256:114826. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114826. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36989561.
8. Ogiso T., Fukami T., Zhongzhe C., Konishi K., Nakano M., Nakajima M. Human superoxide dismutase 1 attenuates quinoneimine metabolite formation from mefenamic acid. *Toxicology*. 2021 Jan 30;448:152648. doi: 10.1016/j.tox.2020.152648. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33259822.
9. Каратеев А. Е., Лиля А. М., Чурюканов М. В., Скоробогатых К. В., Амелин А. В., Захаров Д. В., Трофимов Е. А., Широков В. А., Попова Т. В., Шестель Е. А., Гончарова З. А., Куликов А. И., Несмеянова О. Б., Галиханова М. В., Загоруйко О. И., Медведева Л. А. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта "принцип" (применение рекомендаций по использованию НПВП: Целенаправленное Изменение практики) // Научно-практическая ревматология. 2017. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti>

algoritma-naznacheniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-npvp-osnovannogo-na-analize-faktorov-riska

10. Кондратович И. А., Андреев В. П., Кравчук Р. И., Гуляй И. Э., Шалесная С. Я., Цыркунов В. М. Влияние ретинола на развитие тиацетамид-индуцированного фиброза у крыс // Вестник ВГМУ. 2021. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-retinola-na-razvitie-tioatsetami>
11. Wallace M. C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., Friedman S. L. Standard Operating Procedures in Experimental Liver Research: Thioacetamide Model in Mice and Rats. *Lab. Anim.* 2015;49(Suppl 1):21-29. doi: 10.1177/0023677215573040.
12. Hernández R., Martínez-Lara E., Del Moral M. L., Blanco S., Cañuelo A., Siles E., Esteban F. J., Pedrosa J. A., Peinado M. A. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Maintains Nitric Oxide Production in the Cerebellum of Thioacetamide Cirrhotic Rats. *Neuroscience*. 2004;126(4):879-887. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.04.010.
13. Новгородская Я. И., Курбат М. Н. Показатели фонда свободных аминокислот и их дериватов в плазме крови и печени крыс при введении тиацетамида // Журнал ГрГМУ. 2021. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-fonda-svobodnyh-aminokislot-i-ih-derivatov-v-plazme-krovi-i-pecheni-krys-pri-vvedenii-tioatsetamida>
14. Dashti H., Jeppsson B., Hägerstrand I., Hultberg B., Srinivas U., Abdulla M., Bengmark S. Thioacetamide- and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Eur Surg Res*. 1989;21(2):83-91. doi: 10.1159/000129007.
15. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Буланова М. И., Шапошникова О. Ф. Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени // МС. 2019. №14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-ademetionina-u-patsientov-s-holestazom-pri-hronicheskoy-alkogolnoy-bolezni-pecheni>
16. Чиняева А. В. Изучение особенностей регионального рынка лекарственных препаратов гепатопротекторного действия // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2022. №2 (56) Special Issue. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-osobennostey-regionalnogo-rynka-lekarstvennyh-preparatov-gepatoprotektornogo-deystviya>
17. Репина Э. Ф., Каримов Д. О. Опыт изучения новых комплексных соединений, обладающих антигипоксическими свойствами, и их использование для коррекции токсических повреждений печени. *Медицина труда и экология человека*. 2020;4:71-78. doi: 10.24412/24113794-2020-10410.
18. Myshkin V. A., Bakirov A. B. Experimental correction of chemical lesions of the liver with pyrimidine derivatives. Efficiency and mechanism of action. Ufa; 2002.

19. Репина Э. Ф., Каримов Д. О., Якупова Т. Г., Хуснутдинова Н. Ю., Бакиров А. Б., Афанасьева А. А., Валова Я. В., Гизатуллина А. А. Экспрессия генов антиоксидантной защиты при хроническом воздействии акриламида и медикаментозной коррекции // Медицина труда и экология человека. 2024. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya-genov-antioksidantnoy-zaschity-pri-hronicheskom-vozdeystvii-akrilamida-i-medikamentoznoy-korreksii>
20. Новгородская Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И., Дорошенко Е.М., Гуляй И.Э., Алещик А.Ю., Шалесная С.Я., Курбат М.Н. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. № 1. С. 90-95. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95.
21. Репина Э. Ф., Гимадиева А. Р., Каримов Д. О., Кудояров Э. Р., Хуснутдинова Н. Ю., Тимашева Г. В. и др. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2751632; 2021.
22. Livak K. J. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ Method. *Methods*. 2001;25:402–408. doi:10.1006/meth.2001.1262.
23. Репина Э. Ф., Рябова Ю. В., Якупова Т. Г., Хуснутдинова Н. Ю., Хмель А. О., Ахмадеев А. Р. Изменение транскрипционной активности генов антиоксидантной защиты в печени крыс в ответ на острое воздействие высоких доз акриламида // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2024. № 9. С. 21–25. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13656> DOI: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13656>
24. Репина Э. Ф., Бакиров А. Б., Гимадиева А. Р., Каримов Д. О., Кудояров Э. Р., Тимашева Г. В. и др. Оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии. *Гигиена и санитария*. 2022;101(9):1098–1102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://elibrary.ru/zkhvyc>
25. Yamamoto R., Yasuoka T., Matsushima J., Tsubouchi Y., Kanazashi H., Sakurai K., et al. Acute acrylamide poisoning with severe symptoms in a short time: a case report. *Int. J. Emerg. Med*. 2023;16(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12245-023-00514z>.
26. Ezhilarasan D. Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2023;99:104093. DOI: 10.1016/j.etap.2023.104093.
27. Du H., Yang K., Yang J., Wan J., Pan Y., Song W., Xu S., Chen C., Li J. Euphorbia humifusa Willd. ex Schltdl. Mitigates Liver Injury via KEAP1-NFE2L2-Mediated Ferroptosis Regulation: Network Pharmacology and Experimental Validation. *Vet Sci*. 2025 Apr 9;12(4):350. doi: 10.3390/vetsci12040350. PMID: 40284852; PMCID: PMC12030869.

28. Сидорова Т. А., Рябая О. О., Прокофьева А. А., Хоченков Д. А. Гемоксигеназа-1/ферритин в защите лейкозных клеток от окислительного стресса, индуцированного каталитической системой «Терафтал + аскорбиновая кислота» // Клиническая онкогематология. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemoksigenaza-1-ferritin-v-zaschite-leykoznyh-kletok-ot-okislitelnogo-stressa-indutsirovannogo-kataliticheskoy-sistemoy-teraftal>
29. Ryter S. W., Alam J., Choi A. M. K. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev.* 2006 Apr;86(2):583-650. doi:10.1152/physrev.00011.2005. PMID:16601288.

References:

1. Makarova A.S. Molecular-genetic aspects of hepatocellular carcinoma pathogenesis and modern possibilities of drug therapy. *Uspekhi Molekulyarnoi Onkologii.* 2017;(4). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-aspekty-patogeneza-gepatotsellyulyarnoy-kartsinomy-i-sovremennye-vozmozhnosti-lekarstvennoy-terapii> [In Russ].
2. Petrov V.I., Osadchenko N.A. Effect of acute and chronic alcoholization of rats on indicators of oxidative stress and metabolic activity of the liver in vitro. *Vestnik VolGMU.* 2024;(1). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ostroy-i-hronicheskoy-alkogolizatsii-krys-na-pokazateli-okislitelnogo-stressa-i-metabolicheskoy-aktivnosti-pecheni-v> [In Russ].
3. Kravchenko S.D., Kozlova N.M., Tirykova O.V. Methods for assessing oxidative stress as potential biomarkers in NAFLD. *MNIZH.* 2022;8(122). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-otsenki-okislitelnogo-stressa-v-kachestve-potentsialnyh-biomarkerov-pri-nazhbp> [In Russ].
4. Zhou J, Zhang N, Zhao L, Wu W, Zhang L, Zhou F, Li J. Astragalus Polysaccharides and Saponins Alleviate Liver Injury and Regulate Gut Microbiota in Alcohol Liver Disease Mice. *Foods.* 2021 Nov 3;10(11):2688. doi: 10.3390/foods10112688. PMID: 34828972; PMCID: PMC8623381.
5. Lee DH, Park JS, Lee YS, Han J, Lee DK, Kwon SW, Han DH, Lee YH, Bae SH. SQSTM1/p62 activates NFE2L2/NRF2 via ULK1-mediated autophagic KEAP1 degradation and protects mouse liver from lipotoxicity. *Autophagy.* 2020 Nov;16(11):1949-1973. doi: 10.1080/15548627.2020.1712108. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31913745; PMCID: PMC7595589.
6. Yamauchi A, Tone T, Toledo A, Igarashi K, Sugimoto K, Miyai H, Deng D, Nakamura J, Lim HS, Kaku T, Hirano E, Shindo T. Placental extract ameliorates liver fibrosis in a methionine- and choline-deficient diet-induced mouse model of non-alcoholic

steatohepatitis. *Biomed Res.* 2020;41(1):1-12. doi: 10.2220/biomedres.41.1. PMID: 32092735.

7. Zhang B, Li M, Zhou G, Gu X, Xie L, Zhao M, Xu Q, Tan G, Zhang N. ZnO-NPs alleviate aflatoxin B1-induced hepatotoxicity in ducklings by promoting hepatic metallothionein expression. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023 May;256:114826. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114826. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36989561.

8. Ogiso T, Fukami T, Zhongzhe C, Konishi K, Nakano M, Nakajima M. Human superoxide dismutase 1 attenuates quinoneimine metabolite formation from mefenamic acid. *Toxicology.* 2021 Jan 30;448:152648. doi: 10.1016/j.tox.2020.152648. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33259822.

9. Karateev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V., Skorobogatykh K.V., Amelin A.V., Zakharov D.V., Trofimov E.A., Shirokov V.A., Popova T.V., Shestel E.A., Goncharova Z.A., Kulikov A.I., Nesmeianova O.B., Galikhanova M.V., Zagorulko O.I., Medvedeva L.A. Evaluation of the effectiveness of an algorithm for prescribing NSAIDs based on risk factor analysis in real clinical practice. Results of the Russian project "Principle". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2017;(5). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-algoritma-naznacheniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-npvp-osnovannogo-na-analize-faktorov-riska> [In Russ].

10. Kondratovich I.A., Andreev V.P., Kravchuk R.I., Gulyai I.E., Shalesnaya S.Ya., Tsyркunov V.M. Effect of retinol on the development of thioacetamide-induced fibrosis in rats. *Vestnik VGMU.* 2021;(6). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-retinola-na-razvitie-tioatsetami> [In Russ].

11. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., Friedman S.L. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats. *Lab Anim.* 2015;49(Suppl 1):21-29. doi: 10.1177/0023677215573040.

12. Hernández R., Martínez-Lara E., Del Moral M.L., Blanco S., Cañuelo A., Siles E., Esteban F.J., Pedrosa J.A., Peinado M.A. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase maintains nitric oxide production in the cerebellum of thioacetamide cirrhotic rats. *Neuroscience.* 2004;126(4):879-887. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.04.010.

13. Novogrodskaya Ya.I., Kurbat M.N. Indicators of the pool of free amino acids and their derivatives in blood plasma and liver of rats with thioacetamide administration. *Zhurnal GrGMU.* 2021;(6). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-fonda-svobodnyh-aminokislot-i-ih-derivatov-v-plazme-krovi-i-pecheni-krys-pri-vvedenii-tioatsetamida> [In Russ].

14. Dashti H, Jeppsson B, Hägerstrand I, Hultberg B, Srinivas U, Abdulla M, Bengmark S. Thioacetamide- and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Eur Surg Res.* 1989;21(2):83-91. doi: 10.1159/000129007.

15. Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Bulanov M.I., Shaposhnikova O.F. Evaluation of the effectiveness of ademetonine in patients with cholestasis in chronic alcoholic liver disease. MS. 2019;(14). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-ademetionina-u-patsientov-s-holestazom-pri-hronicheskoy-alkogolnoy-bolezni-pecheni> [In Russ].
16. Chinyaeva A.V. Study of the regional market of hepatoprotective drugs. *Vestnik Meditsinskogo Instituta "Reaviz": Reabilitatsiya, Vrach i Zdorovye*. 2022;2(56) Special Issue. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-osobennostey-regionalnogo-rynka-lekarstvennyh-preparatov-gepatoprotektornogo-deystviya> [In Russ].
17. Repina E.F., Karimov D.O. Experience in the study of new complex compounds with antihypoxic properties and their use for the correction of toxic liver injuries. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka*. 2020;4:71-78. doi: 10.24412/24113794-2020-10410. [In Russ].
18. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Experimental correction of chemical lesions of the liver with pyrimidine derivatives. *Effektivnost i mechanism deystviya*. Ufa; 2002. [In Russ].
19. Repina E.F., Karimov D.O., Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu., Bakirov A.B., Afanasyeva A.A., Valova Ya.V., Gizatullina A.A. Expression of antioxidant defense genes under chronic acrylamide exposure and drug correction. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka*. 2024;(3). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya-genov-antioksidantnoy-zaschity-pri-hronicheskom-vozdeystvii-akrilamida-i-medikamentoznoy-korreksii> [In Russ].
20. Novogrodskaya Ya.I., Ostrovskaya O.B., Kravhuk R.I., Doroshenko E.M., Gulyay I.E., Aleshchik A.Yu., Shalesnaya S.Ya., Kurbat M.N. The modeling way of experimental thioacetamide damage of rat liver // *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2020. № 1. С. 90-95. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95. [In Russ].
21. Repina E.F., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., et al. Complex of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine exhibiting antihypoxic activity, and method for its preparation. Patent RF No. 2751632; 2021. [In Russ].
22. Livak K.J. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ Method. *Methods*. 2001;25:402–408. doi:10.1006/meth.2001.1262.
23. Repina E.F., Ryabova Yu.V., Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu., Khmel A.O., Akhmadeev A.R. Changes in transcriptional activity of antioxidant defense genes in the liver of rats in response to acute exposure to high doses of acrylamide. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*. 2024;(9):21-25. Available from: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13656> doi: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13656> [In Russ].

24. Repina E.F., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Timasheva G.V., et al. Evaluation of antihypoxic properties of a complex of oxymethyluracil with acetylcysteine in a model of histotoxic hypoxia. *Gigiena i Sanitariya*. 2022;101(9):1098–1102. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102. Available from: <https://elibrary.ru/zkhvyc> [In Russ].
25. Yamamoto R., Yasuoka T., Matsushima J., Tsubouchi Y., Kanazashi H., Sakurai K., et al. Acute acrylamide poisoning with severe symptoms in a short time: a case report. *Int J Emerg Med*. 2023;16(1):41. doi: 10.1186/s12245-023-00514-z
26. Ezhilarasan D. Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2023;99:104093. doi: 10.1016/j.etap.2023.104093.
27. Du H., Yang K., Yang J., Wan J., Pan Y., Song W., Xu S., Chen C., Li J. Euphorbia humifusa Willd. ex Schltdl. mitigates liver injury via KEAP1-NFE2L2-mediated ferroptosis regulation: network pharmacology and experimental validation. *Vet Sci*. 2025 Apr 9;12(4):350. doi: 10.3390/vetsci12040350. PMID: 40284852; PMCID: PMC12030869.
28. Sidorova T.A., Ryabaya O.O., Prokofyeva A.A., Khochenkov D.A. Heme oxygenase-1/ferritin in the protection of leukemic cells from oxidative stress induced by the catalytic system "Teraftal + ascorbic acid". *Klinicheskaya Onkogematologiya*. 2019;(4). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemoksigenaza-1-ferritin-v-zaschite-leykoznyh-kletok-ot-okislitel'nogo-stressa-indutsirovannogo-kataliticheskoy-sistemoy-teraftal>. [In Russ].
29. Ryter S.W., Alam J., Choi A.M.K. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):583-650. doi:10.1152/physrev.00011.2005. PMID:16601288.

Информация об авторах

Гизатуллина Алина Анваровна – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: alinagisa@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>)

Репина Эльвира Фаридовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: e.f.repina@bk.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>)

Ахмадеев Айдар Ринатович – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: dgaar87@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>).

Якупова Татьяна Георгиевна - научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>)

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: e.kudoyarov@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>)

Хмель Александра Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: khmel.al01@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>).

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»; старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (e-mail: karimovdo@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>)

Author information

Alina Anvarovna Gizatullina – Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: alinagisa@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>)

Elvira Faridovna Repina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals,

Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: e.f.repina@bk.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>)

Aidar Rinatovich Akhmadeev – Junior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals of the Federal Budgetary Scientific Institution "Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology" (e-mail: dgaar87@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>).

Tatyana Georgievna Yakubova - Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>)

Eldar Renatovich Kudoyarov - Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: e.kudoyarov@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>)

Aleksandra Olegovna Khmel - Junior Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: khmel.al01@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>).

Denis Olegovich Karimov – MD, PhD, Head of the Department of Toxicology and Genetics with Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology; Senior Researcher, Public Health Research Department, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health (e-mail: karimovdo@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>)

Поступила/Received: 21.05.2025

Принята в печать/Accepted: 14.10.2025