

УДК 613.6.01:613.6.02:613.6.06

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИКАНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю.,
Смолянкин Д.А., Мухаммадиева Г.Ф.

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

Токсические поражения печени остаются проблемой и в настоящее время, в связи с этим исследование применения этилметилгидроксипиридина сукцината для восстановления функциональных процессов в печени было актуальным.

Цель исследования – оценить действие этилметилгидроксипиридина сукцината при остром воздействии тетрахлорметаном и парацетамолом в эксперименте.

Материал и методы. Для коррекции воздействия токсикантов использовали препарат «Мексидол», который вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг. Были исследованы биохимические показатели для оценки метаболических процессов в печени.

Результаты. Оценка результатов эксперимента показала, что у животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат на фоне интоксикации тетрахлорметаном и парацетамолом отмечалась нормализация функционального состояния гепатоцитов, что определялось по восстановлению активности ферментов, уровня антиоксидантной защиты, метаболизма белков и липидов. Более выраженная положительная динамика определялась при схеме 4-кратного введения препарата, что свидетельствует о лечебном эффекте «Мексидола» на ранних этапах поражения печени различными токсикантами.

Ключевые слова: острая интоксикация, тетрахлорметан, парацетамол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, гепатопротекторное действие.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Мухаммадиева Г.Ф. Оценка применения этилметилгидроксипиридина сукцината при воздействии токсикантов в эксперименте. Медицина труда и экология человека. 2021;4:145-157

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.№ НИОКТР АААА-А16-116022610045-4

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10409>

EVALUATION OF THE USE OF ETHYLMETHYLHYDROXYPIRIDINE SUCCINATE EXPOSED TO EXPERIMENTAL TOXICANTS

Timasheva G.V., Bakirov A.B., Karimov D.O., Renina E.F., Khusnutdinova N. Yu., Smolyankin D.A., Mukhammadieva G.F.

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

Toxic liver damage remains extremely problematic at the present time, in this regard, the study of the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate for the restoration of liver functional processes was of great importance.

The aim of the study - to evaluate the effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate exposed to carbon tetrachloride and paracetamol in the experiment.

Material and methods. To correct the effects of toxicants, the drug "Mexidol" was used, which was injected intraperitoneally at a dose of 50 mg / kg. Biochemical parameters were studied to assess metabolic processes in the liver.

Results. Evaluation of the results of the experiment have shown that in animals receiving ethylmethylhydroxypyridine succinate against the background of intoxication with carbon tetrachloride and paracetamol, normalization of the functional state of hepatocytes was noted, which was determined by the restoration of enzyme activity, the level of antioxidant protection, metabolism of proteins and lipids. More pronounced positive dynamics was determined in a series of 4-fold administration of the drug, which indicates the therapeutic effect of "Mexidol" in the early stages of liver damage by various toxicants.

Key words: acute intoxication, carbon tetrachloride, paracetamol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, hepatoprotective effect.

Citation: Timasheva G.V., Bakirov A.B., Karimov D.O., Renina E.F., Khusnutdinova N. Yu., Smolyankin D.A., Mukhammadieva G.F. Evaluation of the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate exposed to experimental toxicants. 2021;4:145-157

Correspondence: Gulnara V. Timasheva, Cand.Sc. (Biology), Leading Researcher at 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

Financing: 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/10.24412/2411-3794-2021-10409>

Необходимо признать, что проблема поражений печени и в настоящее время остается чрезвычайно актуальной в связи с тем, что многие вещества из числа промышленных оказывают токсическое воздействие на печень, среди которых выраженным гепатотоксикантом является тетрахлорметан, широко применяющийся в промышленности [1-3].

К серьезным аспектам также относят вопросы лекарственных повреждений печени, вызванных передозировкой препаратов или вследствие терапевтического несчастного случая. Одним из часто применяемых препаратов является ацетаминофен или парацетамол, при физиологическом метаболизме которого в структурах печени происходит реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой или глутатионом, в случаях передозировок препарата образуются токсичные метаболиты [4-7].

Как известно, печень, находящаяся на пути всасывания и циркуляции различных веществ, выполняет первостепенную роль в метаболизме и обезвреживании токсикантов, что и обуславливает формирование патологических процессов в органе, причем в 50% случаев заболевания связаны с токсическим поражением печени [8]. Как подтверждают многочисленные исследования [2,9,10-14], в основе повреждений печени

лежит воздействие токсикантов на микросомальную систему печени, образование активных форм кислорода, повреждение мембран клеток, приводящих к изменению структуры и функции гепатоцитов. Следовательно, отсутствие баланса в процессах свободнорадикального окисления является одним из механизмов гепатотоксичности веществ. В работах ряда авторов проведена оценка различных препаратов, в том числе растительного происхождения, способных нейтрализовать активные формы кислорода и корректировать воспалительную реакцию, возникающую при действии токсических агентов [15-20]. В сложившейся ситуации весьма актуальным является применение гепатопротекторных препаратов, нормализующих дисфункции в печени.

В данном эксперименте в качестве гепатопротектора было актуальным исследовать применение этилметилгидроксипиридина сукцината, который обладает широким спектром свойств по восстановлению метаболических процессов, является мембранотропным и антигипоксическим препаратом, что обусловлено его составом, способным окисляться при гипоксии во внутриклеточном пространстве.

Цель данной работы – оценить корректирующее действие этилметилгидроксипиридина сукцината при остром воздействии тетрахлорметана и парацетамола в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперименты с животными проводились согласно принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Strasbourg, 1986) [21], использованы белые лабораторные крысы-самцы с массой 180-220 г. в количестве 70 особей.

Для повреждения печени использовали модель с тетрахлорметаном (ТХМ), который вводился подкожно однократно в растворе растительного масла в дозе 2 г/кг массы тела. Другим токсикантом был парацетамол, вводимый перорально на 1% растворе крахмала в дозе 1 г/кг, что значительно превышало терапевтическую дозу 500 мг. Для коррекции повреждений использовали этилметилгидроксипиридина сукцинат (международное непатентованное название) - «Мексидол», который вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг по 2 схемам: двукратно через 1 и 24 часа; или 4 раза через 1, 24, 48 и 72 часа после токсиканта. В эксперименте было 6 групп по 7 особей в каждой. Животные 1-й группы получали дистиллированную воду (отрицательный контроль), животные 2-й А и Б группы (положительный

контроль) получали ТХМ, декапитацию крыс подгруппы А проводили через 24 часа, подгруппы Б – через 72 часа; 3-я А и Б группы получали ТХМ и «Мексидол». С другим токсикантом распределение групп было следующим: 4-я – отрицательный контроль, 5-я А группа получала парацетамол (забой через 24 часа), 5-я Б группа - парацетамол (забой через 72 часа), 6-я А группа – парацетамол + «Мексидол» (через 1 и 24 часа после токсиканта), 6-я Б группа – парацетамол и коррекцию «Мексидолом» 4 раза. Животных декапитировали после последнего введения препарата.

В сыворотке крови животных определяли липидные (содержание холестерина и триглицеридов) и белковые компоненты (уровень общего белка, альбумины и фракции глобулинов (α_1 , α_2 , β , γ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание мочевой кислоты по тест-наборам ООО «Вектор-Бест» [22].

Результаты рассчитаны с использованием программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA). Для сравнения результатов использовали t-критерия Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ с критерием Манна-Уитни. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При введении ТХМ через 24 часа у крыс активность цитолитических ферментов печени АЛТ и АСТ повышалась в 2,0 раза и на 52,0% соответственно, уровень мочевой кислоты был увеличен в 1,4 раза, содержание холестерина и альбуминов снижалось на 61,1 и 14,6% соответственно. Данные изменения статистически значимо отличались от контроля (1А) ($p < 0,05$), как отображено на рисунке 1. Через 72 часа интоксикации ТХМ динамика метаболических нарушений сохранялась по показателям белкового и липидного обменов, активности ферментов, уровня мочевой кислоты (рис. 1).

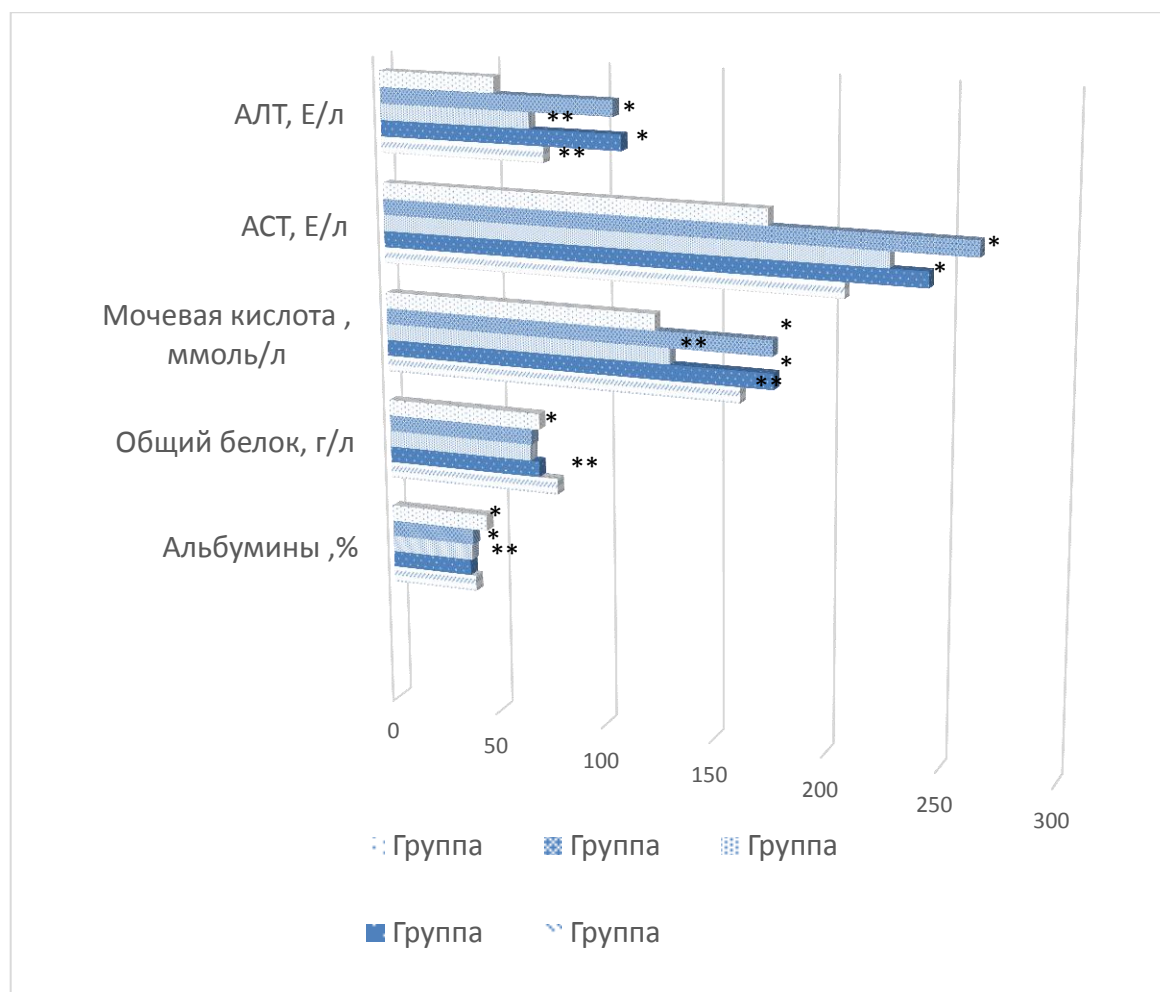


Рис. 1. Динамика изменения показателей в крови животных при коррекции «Мексидолом» после интоксикации тетрахлорметаном

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

Введение этилметилгидроксипиридина сукцината после интоксикации ТХМ способствовало восстановлению метаболических процессов в клетках печени: у животных группы 3А через 24 часов определялась нормализация активности ферментов АЛТ и АСТ (снижение на 35,2 и 14,4%), уровня мочевой кислоты (понижение на 25,7%), холестерина (повышение на 33,5%) (рис. 1), различия с животными, отравленными ТХМ, были статистически значимыми. Более выраженная положительная динамика определялась при схеме 4-кратного введения препарата: уровень тех же самых тестов (активности АЛТ, уровня холестерина, мочевой кислоты, общего белка и альбуминов сыворотки крови) был практически восстановлен до значений в контрольной группе ($p < 0,05$), обнаружена тенденция нормализации АСТ и щелочной фосфатазы. Данные результаты характеризуют положительное влияние препарата на

состояние гепатоцитов, участвующих в метаболизме ферментов, белков и липидов.

Признаки интоксикации ацетаминофеном были также обнаружены уже через 24 часа введения: у животных опытной группы (5А) статистически значимо был повышен уровень щелочной фосфатазы на 59,7% и АЛТ на 19,9% относительно контроля ($p < 0,05$) (рис. 2). Среди других биохимических исследований статистически значимым было понижение уровня общего белка на 15,2%, связанное с нарушением его синтеза. Активность лактатдегидрогеназы и АСТ была изменена незначительно.

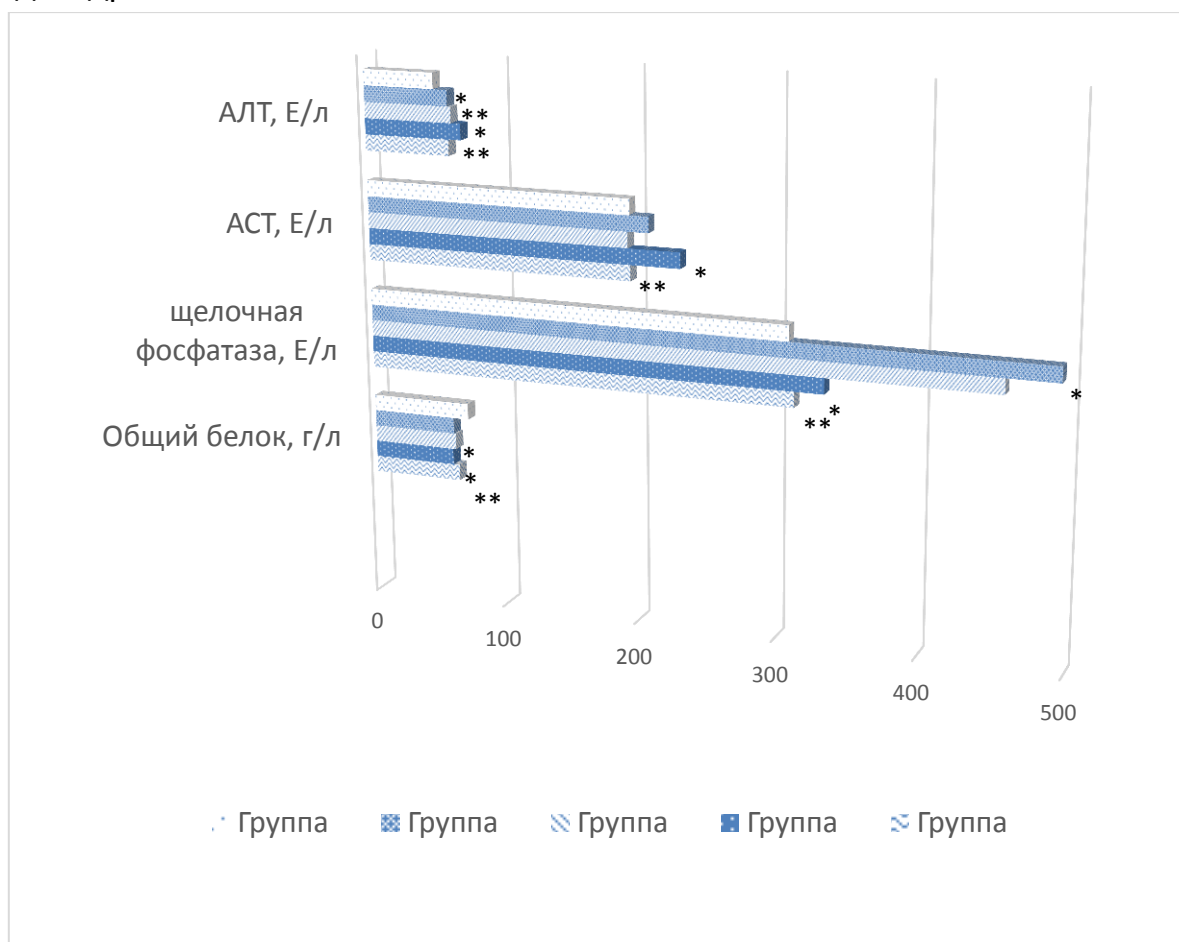


Рис. 2. Динамика изменения показателей в крови животных после введения ацетаминофена и коррекции «Мексидолом»

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

Через 72 часа у животных опытной группы выраженность токсического влияния парацетамола повышалась. При анализе липидного спектра были обнаружены: повышение уровня холестерина на 21,2% ($p < 0,05$) и триглицеридов на 33,3% относительно контроля, ($p < 0,05$), а также изменения

среди белковых компонентов клетки (понижение уровня общего белка на 16,6%) ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение цитолиза гепатоцитов: в сыворотке крови животных определялась гиперферментемия всех исследуемых энзимов - АЛТ, АСТ и ЛДГ на 37,8; 18,6; 15,9% соответственно, по отношению к контролю ($p < 0,05$).

У животных, получавших «Мексидол» на фоне действия парацетамола, выявлялась тенденция восстановления процессов метаболизма. Более выраженная положительная динамика установлена у крыс группы 6Б после 4-кратного введения этилметилгидроксипиридина сукцината. У животных определялось восстановление активности АСТ и ЛДГ, щелочной фосфатазы практически до уровня в контроле, что продемонстрировано на рис. 2. Отмечалось снижение активности АЛТ по сравнению с опытной группой (5Б). Следует отметить нормализацию уровня триглицеридов (у животных после лечения - $1,08 \pm 0,07$ ммоль/л, в контроле - $0,88 \pm 0,06$ ммоль/л) и холестерина (в группе 6Б - $2,31 \pm 0,09$ ммоль/л, в контроле - $2,19 \pm 0,12$ ммоль/л). Следовательно, «Мексидол» купировал признаки как цитолиза, так и холестаза, при 4-кратном введении регенеративные процессы проходили в большей степени.

Обсуждение. В ранее проведенных нами экспериментах было обнаружено, что введение ТХМ и токсических доз парацетамола при острой затравке сопровождалось значительным нарушением метаболических процессов в печени [23]. Поэтому весьма актуальным было исследовать корректирующее действие этилметилгидроксипиридина сукцината при остром воздействии тетрахлорметана и парацетамола в эксперименте.

Оценка результатов эксперимента показала, что у животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат на фоне интоксикации ТХМ отмечалась нормализация функционального состояния гепатоцитов, что определялось по восстановлению активности ферментов, уровня антиоксидантной защиты, метаболизма белков и липидов. Более выраженная положительная динамика была при схеме 4-кратного введения препарата, что свидетельствует о лечебном эффекте «Мексидола» на ранних этапах поражения печени промышленным токсикантом.

В эксперименте с парацетамолом «Мексидол» при 4-кратном введении наиболее эффективно купировал признаки как цитолиза, так и холестаза, восстанавливал состояние липидного метаболизма, что подтверждает свойства

препарата как гепатопротектора, механизм действия которого основан на его мембраностабилизирующих свойствах, блокирующих воздействие токсических доз парацетамола на мембранные структуры и ферментные системы гепатоцитов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоком лечебном потенциале «Мексидола» для коррекции состояний на ранних сроках воздействия тетрахлорметана и парацетамола, что подтверждает целесообразность использования гепатопротектора при острых поражениях печени промышленными токсикантами или при лекарственных повреждениях печени.

Список литературы:

1. Сутько И.П., Шляхтун А.Г., Титко О.В., Янкевич Н.В., Колодко А.В., Телегин П.Г., Зверинский И.В. Экспериментальная оценка эффективности совместного применения берберина и силимарина в составе самоэмульгирующейся системы доставки с целью повышения их гепатопротекторной активности при токсическом гепатите. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019; 18(3):65-70.
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.
3. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(25): 8082–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
4. Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L. About Paracetamol Again. *Orv Hetil.* 2001;142(7):345-390.
5. 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.
6. Brune K, B., Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. *Eur J Pain.* 2015; 19(7):953-65.
7. Bunchorntavakul C., Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(2):325-346.
8. Russmann S., Kullak-Ublick G.A., Grattagliano I. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16(23): 3041-3053.

9. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2002; 4: 21-25.
10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8082-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.
11. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3):2228-38. doi: 10.3892/etm.2017.5678. Epub 2017 Dec 27.
12. Bunchorntavaku C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(4): 587-607.
13. Dai Y., Cederbaum A. I. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1995; 273: 1497-1505.
14. 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
15. 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.
16. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver International*. 2011; 31(10): 1432-1448.
17. Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002; 65 (6): 53-56.
18. Xu X-Y., J-N., Liu Z., 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; 12: 85-88.
19. Subramanya S.B., Balaji V., Mohamed F-N., Meeran Sameer N Goyal M.S., Patil C.R., Shreesh Ojha Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals Against Acetaminophen-Induced Liver Injury. 2018; 19(12):3776.
20. Xu G., Han X., G., L., Du Screening for the protective effect target of deproteinized extract of calf blood and its mechanisms in mice with CCl₄-induced acute liver injury. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180899. doi: 10.1371

21. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. (ETS N 123). Страсбург, 18.03.1986.
22. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ; 2009.
23. 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.

References:

1. Sutko I.P., Shlyakhtun A.G., Titko O.V., Yankevich N.V., Kolodko A.V., Telegin P.G., Zverinsky I.V. Experimental evaluation of the effectiveness of the combined use of berberine and silymarin as part of a self-emulsifying delivery system in order to increase their hepatoprotective activity in toxic hepatitis. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy 2019; 18 (3): 65-70. (in Russia)
2. Bakirov A.B., Myshkin V.A., Repina E.F. Pathogenesis and experimental correction of oxidative and destructive manifestations of oxidative stress. Ufa: «FBUN Ufimskiy NII meditsiny truda i ekologii cheloveka». 2015.
3. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World J. Gastroenterol. 2014; 20(25): 8082–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
4. Hazai E, Monostory K, Bakos A, Zacher G, Vereczkey L. About Paracetamol Again. Orv Hetil. 2001; 142(7): 345-390.
5. 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.
6. Brune K, B., Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. Eur J Pain. 2015; 19(7): 953-65.
7. Bunchorntavakul C., Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. Clin Liver Dis. 2018; 22(2): 325-346.
8. Russmann S., Kullak-Ublick G.A., Grattagliano I. Curr. Med. Chem. 2009; 16(23): 3041-3053.
9. Buyeverov A. O. Oxidative stress and its role in liver damage. Gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya. 2002; 4: 21-25. (in Russian)

10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8082-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.
11. Yang C., Li L., Ma Z., Zhong Y., Pang W., Xiong M. Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(3):2228-38. doi: 10.3892/etm.2017.5678. Epub 2017 Dec 27.
12. Bunchorntavaku C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(4): 587-607.
13. Dai Y., Cederbaum A. I. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1995; 273: 1497-1505.
14. 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
15. 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.
16. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver International*. 2011; 31(10): 1432-1448.
17. Katikova O.Yu. Influence of Mexidol on the state of homeostasis and lipid peroxidation during intoxication with paracetamol. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002; 65 (6): 53-56. (in Russian)
18. Xu X-Y., J-N., Liu Z., 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; 12: 85-88.
19. Subramanya S.B., Balaji V., Mohamed F-N., Meeran Sameer N Goyal M.S., Patil C.R., Shreesh Ojha Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals Against Acetaminophen-Induced Liver Injury. 2018; 19(12):3776.
20. Xu G., Han X., G., L., Du Screening for the protective effect target of deproteinized extract of calf blood and its mechanisms in mice with CCl₄-induced acute liver injury. *PLoS One* 2017 Jul 10;12(7):e0180899. doi: 10.1371
21. European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments or for Other Scientific Purposes. (ETS N 123). Strasbourg, 18.03.1986. (in Russian)

22. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. M.: Medpress-infom; 2009. (in Russian)
23. 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. Hygiene and sanitation. 2020; 9:1016-1021. (in Russian) (in Russian).

Поступила/Received: 12.11.2021

Принята в печать/Accepted: 26.11.2021