

Тимашева Г.В.¹, Байгильдин С.С.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Репина Э.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹

Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на ранних сроках после коррекции воздействия высоких доз парацетамола

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Уфа, Россия

Введение. Ацетаминофен проявляет гепатотоксичность при передозировке, что является ведущей причиной лекарственной печёночной недостаточности.

Цель исследования – изучение ранних морфологических изменений в печени экспериментальных животных под воздействием высоких доз парацетамола и после коррекции гепатопротекторами.

Материал и методы. Изучено корректирующее действие различных препаратов – адеметионина, этилметилгидроксипиридин сукцината и оксиметилурацила после воздействия высоких доз ацетаминофена. Ацетаминофен вводили опытным крысам однократно внутривенно в дозе 1 г/кг, гепатопротекторы животные получали дважды (через 1 и 24 ч) или четырехкратно (через 1, 24, 48, 72 ч) после токсиканта. Проведены морфологические исследования печени экспериментальных животных.

Результаты. Были выявлены патоморфологические изменения на препаратах печени крыс после воздействия парацетамола, наиболее выраженные через 72 ч влияния. Оксиметилурацил оказывает защитное действие на структуру печени при остром воздействии высоких доз ацетаминофена, сопоставимое с известными препаратами адеметионином и этилметилгидроксипиридин сукцинатом. Кроме того, защитное действие оксиметилурацила проявляется на более ранних сроках.

Ограничения исследования. При изучении корректирующего действия гепатопротекторов проведены морфологические исследования печени 90 аутобредных белых крыс-самцов после острого воздействия высоких доз ацетаминофена и после двукратного (через 1 и 24 ч) или четырехкратного (через 1, 24, 48, 72 ч) введения адеметионина, этилметилгидроксипиридин сукцината и оксиметилурацила, что позволило определить эффективное средство для снижения токсического действия парацетамола на печень.

Заключение. Полученные данные могут иметь определённое практическое значение в плане перспективного использования оксиметилурацила в качестве дополнительного эффективного средства для снижения токсического действия парацетамола.

Ключевые слова: ацетаминофен; токсическое поражение печени; морфологические изменения; коррекция; гепатопротекторы

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ Медицины труда и экологии человека», которое проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на ранних сроках после коррекции воздействия высоких доз парацетамола. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(1): 21-28. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28>

Для корреспонденции: Тимашева Гульнора Вильевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Российская Федерация. E-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

Участие авторов: Тимашева Г.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста, редактирование; Байгильдин С.С. – сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Бакиров А.Б., Каримов Д.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Репина Э.Ф. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Хуснутдинова Н.Ю. – сбор и обработка материала; Мухаммадиева Г.Ф. – сбор данных литературы, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 годы по теме 3.5, № гос. регистрации АААА-А16-116022610045-4.

Поступила в редакцию: 21 декабря 2021 / Принята в печать: 03 февраля 2022 / Опубликовано: 28 февраля 2022

Timasheva G.V.¹, Baygildin S.S.¹, Bakirov A.B.^{1,2}, Repina E.F.¹, Karimov D.O.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Mukhammadieva G.F.¹

Morphological changes in the liver of experimental animals in the early stages after correction of exposure to high doses of paracetamol

¹«Ufa research institute of occupational health and human ecology», 450106, Ufa, Russian Federation;

²Bashkirian State Medical University of the Russian Health Ministry, 450008, Ufa, Russian Federation

Introduction. Acetaminophen exhibits hepatotoxicity in overdose, which is the leading cause of drug-induced liver failure. The aim of the research was to study early morphological changes in the liver of experimental animals under the influence of high doses of paracetamol and after correction with hepatoprotectors.

Materials and methods. The corrective effect of various drugs – ademetionine, ethylmethylhydroxypyridine succinate and oxymethyluracil after exposure to high doses of acetaminophen was studied. Acetaminophen was administered to experimental rats once intragastrically at a dose of 1 g/kg, animals received hepatoprotectors twice (after 1 and 24 hours) or four times (after 1, 24, 48, 72 hours) after the toxicant. Morphological studies of the liver of experimental animals were carried out.

Results. Pathomorphological changes were revealed on rat liver preparations after exposure to paracetamol, the most pronounced after 72 hours of exposure. Oxymethyluracil has a protective effect on the structure of the liver during acute exposure to high doses of paracetamol, comparable to the well-known drugs “Heptor” and “Mexidol”. In addition, the protective effect of oxymethyluracil appears earlier.

Limitations. Morphological studies of the liver of 90 white male rats were carried out for studying the corrective action of hepatoprotectors after acute exposure to high doses of acetaminophen and after double (after 1 and 24 hours) or quadruple (after 1, 24, 48, 72 hours) administration of ademetionine, ethylmethylhydroxypyridine succinate and oxymethyluracil, which allowed to determine an effective means to reduce the toxic effect of paracetamol on the liver.

Conclusion. The data obtained may have a certain practical value in terms of the prospective use of oxymethyluracil as an additional effective agent for reducing the toxic effect of paracetamol.

Keywords: acetaminophen; toxic damage; liver; morphological changes; correction; hepatoprotectors

Compliance with ethical standards. The study was approved by the bioethical Commission of the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Timasheva G.V., Baygildin S.S., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Mukhammadieva G.F. Morphological changes in the liver of experimental animals in the early stages after correction of exposure to high doses of paracetamol. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(1): 21-28. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28> (In Russian)

For correspondence: Gulnara V. Timasheva, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russian Federation. E-mail: gulnara-vt60@yandex.ru

Information about the authors:Timasheva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2435-6936>Bakirov A.B., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>Mukhammadieva G.F., <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>Baygildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>Khusnutdinova N.Y., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>**Conflict of interest.** The authors acknowledge that there are no known conflicts of interest related to this publication.**Acknowledgments.** 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, state no. registration AAAA-A16-116022610045-4.**Author contribution:** *Timasheva G. V.* – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing the text, editing; *Baygildin S.S.* – collection and processing of material, statistical processing, writing the text; *Bakirov A.B., Karimov D.O.* – concept and design of the study, editing; *Repina E.F.* – concept and design of the study, writing the text; *Khusnutdinova N.Yu.* – collection and processing of material; *Mukhammadieva G.F.* – collection of literature data, editing. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Accepted: December 21, 2021 / Received: February 03, 2022 / Published: February 28, 2022

Введение

Проблема острых отравлений, возникающих при передозировке ацетаминофеном (АРАР, парацетамол), остаётся весьма актуальной в настоящее время. Как известно, препарат широко используется как обезболивающее и жаропонижающее средство и является безопасным и эффективным при приёме в терапевтических дозах [1–4]. В то же время исследованиями многих авторов было установлено, что при передозировке ацетаминофен проявляет гепатотоксичность, которая является ведущей причиной лекарственной печёночной недостаточности [5, 6]. С позиций фармакокинетики ацетаминофен на 90–95% метаболизируется в печени цитохромом P450 в N-ацетил-P-бензохинонимин (NAPQI), который в норме полностью инактивируется восстановленным глутатионом (GSH) с образованием водорастворимых метаболитов. Поступление повышенных доз препарата может вызвать глубокое истощение гепатоцеллюлярного глутатиона [1, 7], формировать окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и, в конечном итоге, привести к массивному некрозу гепатоцитов, повреждению печени или смерти [4, 8–12].

Современная клиническая терапия парацетамол-индуцированного поражения печени заключается, как считают авторы, в введении препаратов, восполняющих клеточные запасы глутатиона в печени. Это способствует восстановлению клеточной антиоксидантной системы, ограничивает окислительный стресс и впоследствии предотвращает гибель клеток [13–15]. Исследованиями ряда авторов установлено, что эффективным антидотом по отношению к парацетамолу является и N-ацетилцистеин, обладающий гепатопротекторным эффектом при назначении в первые 12 ч после отравления ацетаминофеном [16]. Исходя из механизмов токсичности парацетамола, представляется актуальным изучение защитного действия препаратов метаболитического

действия, обладающих антиоксидантными и детоксикационными свойствами [17–20]. К числу подобных средств, относятся препараты гептор или адеметионин, мексидол или этилметилгидроксипиридина сукцинат (международные непатентованные названия), обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными, детоксикационными и мембранопротекторными свойствами.

Аналогичные свойства были ранее установлены у соединений пиримидинового ряда, а именно у оксиметилурацила и его производных [21–25].

Цель исследования – изучение ранних морфологических изменений в печени экспериментальных животных под воздействием высоких доз парацетамола и после коррекции адеметионином, этилметилгидроксипиридин сукцинатом и оксиметилурацилом.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на 90 аутобредных белых крысах-самцах массой тела 180–220 г, приобретённых в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», с соблюдением требований Директивы ЕС 2010/63/EU, содержащихся в виварии на стандартном рационе питания.

Животные методом случайной выборки были распределены на 5 групп по 7 особей в каждой. 1-я группа – отрицательный контроль, 2-й группе однократно внутрижелудочно вводили парацетамол, приготовленный на 1% водном растворе крахмала из расчёта 1 г/кг массы (положительный контроль), 3-я группа получала парацетамол и адеметионин («Гептор») внутривентриально в дозе 50 мг на 1 кг массы тела, 4-я группа – парацетамол и этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол») подкожно в дозе 50 мг на 1 кг массы тела, 5-я группа – парацетамол и оксиметилурацил (ОМУ) перорально в дозе 50 мг на 1 кг массы тела. В 3-, 4- и 5-й группах подгруппа А получала гепатопротектор дважды: через 1 и 24 ч после

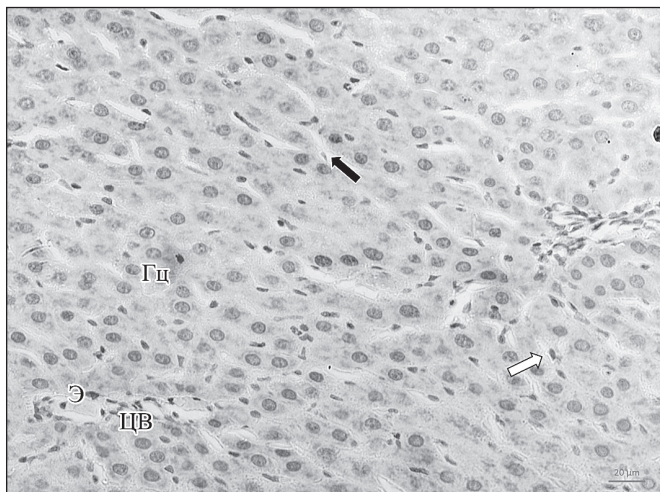


Рис. 1. Структура паренхимы печени крысы через 24 ч после введения раствора парацетамола (группа 2А).

Гц – гепатоциты; ЦВ – центральная вена; Э – эритроциты; чёрная стрелка – апоптотическое тельце.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ×400.

Fig. 1. Structure of rat liver parenchyma 24 hours after administration of paracetamol solution (group 2A).

Гц – hepatocytes; ЦВ – central vein; Э – erythrocytes; black arrow – apoptotic body.

Hematoxylin-eosin staining. Expansion ×400.

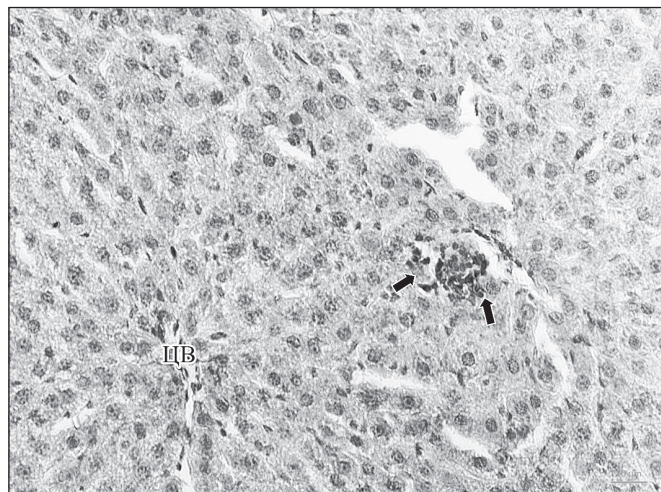


Рис. 2. Паренхима печени крысы через 24 ч после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией «Гептором» (группа 3А).

ЦВ – центральная вена; чёрная стрелка – клеточный инфильтрат на месте погибающих гепатоцитов.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ×400.

Fig. 2. Rat liver parenchyma 24 hours after administration of paracetamol solution with subsequent correction by "Heptor" (group 3A).

ЦВ – central vein; black arrow – cellular infiltrate at the site of dying hepatocytes.

Hematoxylin-eosin staining. Expansion ×400.

токсиканта, подгруппа Б – четырёхкратно: через 1, 24, 48, 72 ч после токсиканта. Дизайн исследования и схема эксперимента были описаны нами ранее [26].

Животных выводили из эксперимента путем декапитации через 1 ч после последнего введения гепатопротекторов. Кусочки ткани печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, далее образцы обезвоживали в серии батареи спиртов (изопропанола), подготовленных в промежуточной среде (минеральное масло: изопропанол) и заливали в парафин. Парафиновые блоки микротомировали на срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали и фотографировали с помощью микроскопов Zeiss AXIO Imager D2 и ЛОМО Микмед-2.

Результаты

При проведении морфологических исследований печени крыс 1-й группы (отрицательный контроль) установлено, что структура органа соответствовала норме.

На гистологических препаратах печени крыс 2-й группы (положительный контроль) через 24 ч после введения парацетамола (подгруппа 2А) были выявлены патоморфологические изменения: нарушение балочно-радиального строения,

фокальный некроз централобулярных и иногда перипортальных гепатоцитов, часто встречались апоптотические тельца (рис. 1). Центральные вены были кровенаполнены, синусоиды – расширены. Инфильтраты в портальных трактах не выходили за пределы пограничной пластинки. В неповреждённых частях печени редко встречались фигуры митоза.

У животных, подвергавшихся воздействию парацетамола и с последующей коррекцией препаратом «Гептор» (подгруппа 3А), через 24 ч, при сохранении балочно-радиального строения печеночных долек наблюдались патологические изменения: вакуолизация и фокальный некроз гепатоцитов, клеточная инфильтрация (рис. 2). Синусоидные капилляры не имели чёткой характеристики: были от суженных до кровенаполненных. В данной группе редко встречались фигуры митоза.

После воздействия парацетамолом и коррекции препаратом «Мексидол» через 24 ч (подгруппа 4А) в паренхиме печени крыс наблюдались клеточная инфильтрация, кровенаполненность центральных вен, расширение синусоидных капилляров. У части животных группы выявлялись некродистрофические изменения, зоны кровоизлияний. Редко встречались фигуры митоза и двуядерные гепатоциты (рис. 3).

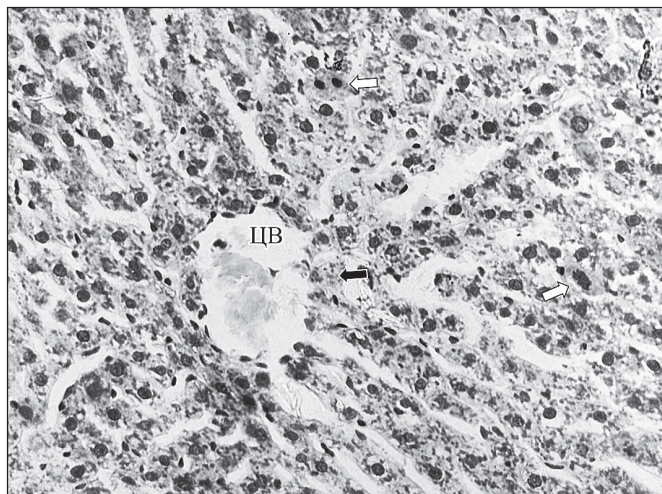


Рис. 3. Паренхима печени крысы через 24 ч после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией препаратом «Мексидол» (группа 4А).

ЦВ – центральная вена; чёрная стрелка – возможная гибель гепатоцитов; белая стрелка – фигуры митоза.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Fig. 3. Rat liver parenchyma 24 hours after administration of paracetamol solution followed by correction with "Mexidol" (group 4A).

ЦВ – central vein; black arrow – possible death of hepatocytes; white arrow – figures of mitosis.

Hematoxylin-eosin staining. Expansion $\times 400$.

У животных после интоксикации парацетамолом с последующей коррекцией оксиметилурацилом (подгруппа 5А) через 24 ч было сохранено в основном балочно-радиальное строение печёночных клеток. Большинство гепатоцитов имели нормальное ядро с ядрышком и цитоплазму. Инфильтрат из моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов обнаруживался как в зонах кровоизлияний, так и в синусоидах (рис. 4). Фокальный некроз и кровенаполнение центральных вен было зафиксировано только у двух крыс данной группы. Фигуры митоза встречались редко.

В паренхиме печени крыс после воздействия парацетамолом через 72 ч (группа 2Б) были зафиксированы более выраженные патоморфологические изменения: обширные очаги некроза с воспалительными инфильтратами, состоящими из мононуклеарных клеток и нейтрофилов, вакуолизация гепатоцитов. Синусоиды были расширены, центральные вены – кровенаполнены (рис. 5).

В группе 3Б (4-кратное введение препарата «Гептор» после воздействия парацетамолом) наблюдалось балочное строение печёночных долек у большинства животных (рис. 6). В препаратах печени данной группы животных не отмечено инфильтрации и вакуолизации гепатоцитов. Не выявлено нарушений реологии крови. Однако

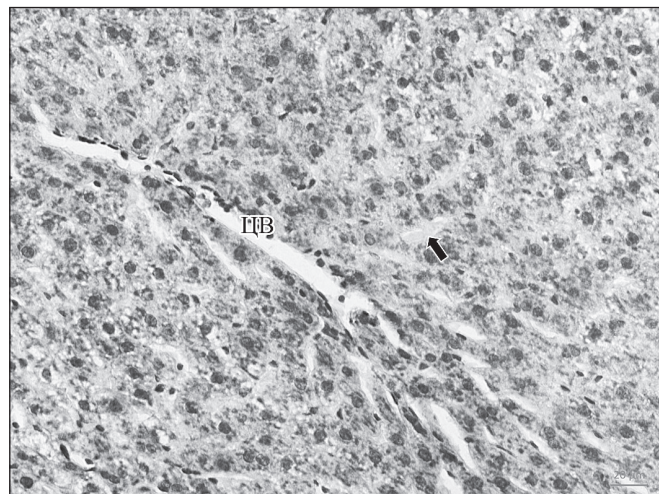


Рис. 4. Паренхима печени крысы через 24 ч после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией оксиметилурацилом (группа 5А).

ЦВ – центральная вена; чёрная стрелка – эритроциты в синусоидных капиллярах.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Fig. 4. Rat liver parenchyma 24 hours after administration of paracetamol solution followed by correction with oxymethyluracil (group 5A).

ЦВ – central vein; black arrow – erythrocytes in sinusoidal capillaries.

Hematoxylin-eosin staining. Expansion $\times 400$.

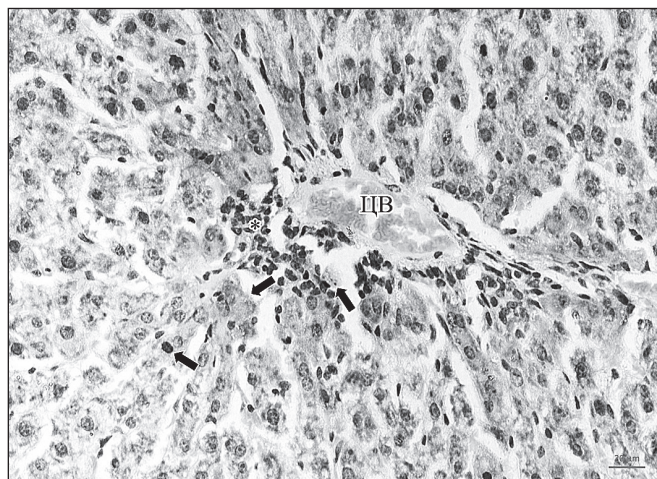


Рис. 5. Паренхима печени крыс через 72 ч после введения раствора парацетамола (группа 2Б).

ЦВ – центральная вена; чёрная стрелка – гибель печеночных клеток; * – клеточный инфильтрат.

Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Fig. 5. Rat liver parenchyma 72 hours after administration of paracetamol solution (group 2B).

ЦВ – central vein; black arrow – death of liver cells; * – cellular infiltration.

Hematoxylin-eosin staining. Expansion $\times 400$.

кровенаполнение центральных вен, в основном, сохранялось. Не выявлено нарушений реологии крови. Однако кровенаполнение центральных вен в основном сохранялось.

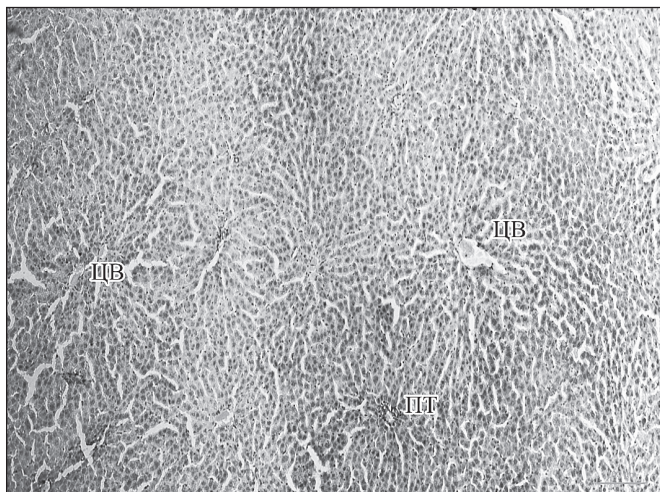


Рис. 6. Паренхима печени крыс через 72 ч после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией препаратом «Гептор» (группа 3Б).

ЦВ – центральная вена; ПТ – портальный тракт.
Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ×100.

Fig. 6. Rat liver parenchyma 72 hours after administration of paracetamol solution with subsequent correction by "Heptor" (group 3B).

ЦВ – central vein; ПТ – portal tract.
Hematoxylin-eosin staining. Expansion ×100.

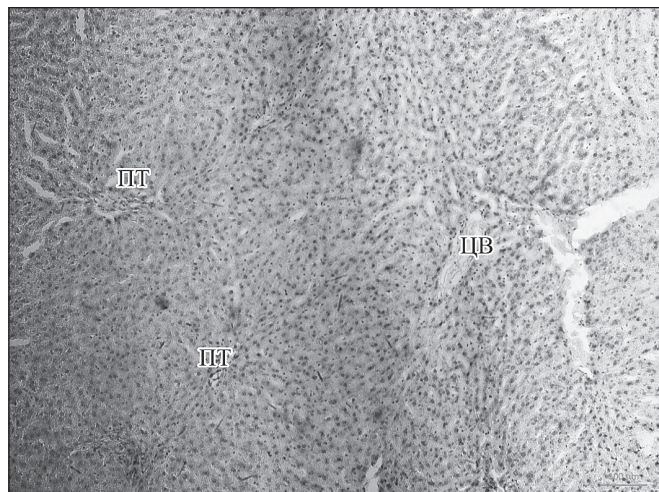


Рис. 8. Паренхима печени крысы через 72 ч после введения раствора парацетамола с последующей коррекцией оксиметилурацилом (группа 5Б).

ЦВ – центральная вена; ПТ – портальный тракт.
Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ×100.

Fig. 8. Rat liver parenchyma 72 hours after administration of paracetamol solution followed by correction with oxymethyluracil (group 5B).

ЦВ – central vein; ПТ – portal tract.
Hematoxylin-eosin staining. Expansion ×100.

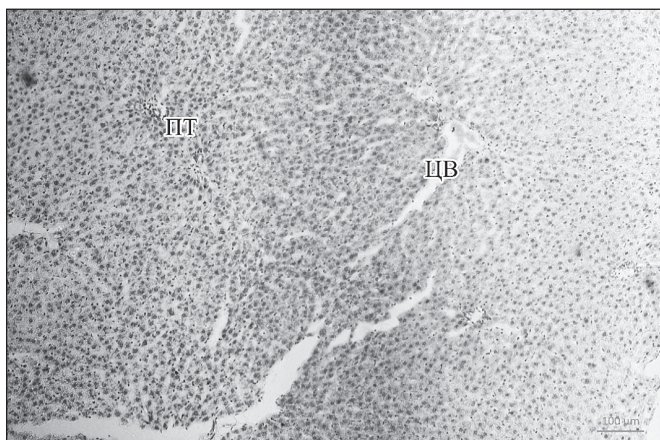


Рис. 7. Паренхима печени крысы через 72 часа после введения парацетамола с последующей коррекцией препаратом «Мексидол» (группа 4Б).

ЦВ – центральная вена; ПТ – портальный тракт.
Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ×100.

Fig. 7. Rat liver parenchyma 72 h after administration of paracetamol followed by correction with "Mexidol" (group 4B).

ЦВ – central vein; ПТ – portal tract.
Hematoxylin-eosin staining. Expansion ×100.

У крыс после коррекции препаратом мексидол на фоне введения парацетамола (подгруппа 4Б) в паренхиме печени не обнаружено выраженных дистрофических и деструктивных изменений. Определялось балочно-радиальное строение печёночных долек, гепатоциты имели хорошо очерченное круглое ядро с ядрышками и однородную цитоплазму, вакуолизация центрoлoбу-

лярных и перипортальных клеток не выявлялась. Сосуды портального тракта не имели повреждений, отсутствовали зоны кровоизлияний (рис. 7). В паренхиме печени часто встречались фигуры митозов. Некроз отдельных центробулярных гепатоцитов установлен только у одной крысы.

В печени крысы через 72 ч после введения парацетамола с последующей коррекцией оксиметилурацилом балочно-радиальное строение печёночных клеток было сохранено (рис. 8). Фокальная гибель печёночных клеток в печени установлена только у одной крысы. У двух крыс наблюдалась вакуолизация гепатоцитов и клеточная инфильтрация. У крыс данной группы синусоиды были расширены, иногда кровенаполнены, однако не отмечено нарушений реологии крови. Фигуры митоза в основном были редкие.

Обсуждение

Анализ проведённых исследований показал, что на гистологических препаратах печени крыс через 24 и 72 ч после введения парацетамола выявлены патоморфологические изменения, через 72 ч нарушения морфологии были более выражены. Определялись обширные очаги некроза с воспалительными инфильтратами, синусоиды были расширены, центральные вены кровенаполнены. В исследованиях ряда авторов [15, 17] выявлена аналогичная картина повреждений печени животных при воздействии ацетаминофеном.

У крыс, получавшей гептор, защитное действие на структуру печени проявилось в основном при 4-кратном введении препарата: сохранялось балочное строение печёночных долек. В паренхиме печени не обнаруживались некротические изменения и инфильтрация, не выявлялась вакуолизация гепатоцитов. Как известно, механизм действия гептора связывают с повышением синтеза и запасов глутатиона в печени, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов [17].

Положительные результаты корректирующего влияния мексидола были выявлены также при 4-кратном его введении. По сравнению с группой положительного контроля, через 72 ч отмечалось восстановление структуры клетки печени, что подтверждает механизм действия мексидола, основанный на его мембранопротективных свойствах, уменьшающих выраженность воздействия парацетамола на мембраны гепатоцитов и внутриклеточных органелл (митохондрий). Одновременно препарат проявлял детоксикационные свойства, выражающиеся в усилении репаративных процессов в печени, определяемых по многочисленным фигурам митозов.

Известно, что оксиметилурацил обладает мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами, имеет выраженный гепатопротектив-

ный эффект [21–25]. Проведённые исследования показали, что ОМУ оказывал защитное действие на структуру печени при острой интоксикации повышенных доз парацетамола, сопоставимое с препаратами гептор и мексидол. Необходимо отметить, что положительное действие ОМУ проявилось уже через 24 ч: некротические изменения в паренхиме органа были менее распространены, чем в группе с коррекцией другими изучаемыми гепатопротекторами.

Заключение

Таким образом, сравнительная оценка морфологических изменений в паренхиме печени при остром воздействии высоких доз парацетамола установила защитное действие оксиметилурацила, сопоставимое с известными препаратами адemetионином и этилметилгидроксипиридин сукцинатом. Кроме того, корректирующее действие оксиметилурацила проявляется на более ранних сроках. Результаты эксперимента согласуются с выводами биохимических и генетических исследований, опубликованных ранее [26, 27].

Полученные данные могут иметь определённое практическое значение в плане использования оксиметилурацила в качестве дополнительного эффективного средства для снижения токсического действия парацетамола.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 3–17, 18–20 см. в References)

2. Раменская Г.В., Пилипович А.А. Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома. *Неврология*. 2017; 20(4): 1006–13.
18. Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002; 65(6): 53–6.
21. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. *Оксиметилурацил*. Уфа: ДАР; 2001.
22. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 03: 88–98.
23. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю. Антигипоксическая активность нового комплексного соединения оксиметилурацила с сукцинатом натрия. *Токсикологический вестник*. 2017; 2: 40–2.
24. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. и др. Антигипоксическая активность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. *Токсикологический вестник*. 2018; 4: 20–4.
25. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Гимадиева А.Р., Мусина Л.А., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка гепатопротекторной активности новой композиции оксиметилурацила с карбоновыми кислотами. *Гигиена и санитария*. 2019; 9: 1004–11.
26. Тимашева Г.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Метаболические изменения при остром воздействии парацетамолом и оценка эффективности гепатопротективных препаратов. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(9): 1009–14.
27. Якупова Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Кутлина Е.Г., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Байгильдин С.С., Зиятдинова М.М. Транскрипционная активность генов системы глутатионов при токсическом гепатите, вызванном парацетамолом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 176(4): 121–7.

REFERENCES

1. Rumack B.H. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*. 2004; 40 (1): 10–5.
2. Ramenskaya G.V., Pilipovich A.A. Combined drug in the treatment of pain syndrome. *Neurologiya*. 2017; 20(4): 1006–13. (in Russian)
3. Marta J.-B., Jerzy Z. Nowak. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Environ. Sci. Pollut.* 2018; 25(22): 21498–524.
4. Hazai E., Monostory K., Bakos A., Zacher G., Vereczky L. About Paracetamol Again. *Orv. Hetil.* 2001; 142(7): 345–90.
5. Larson A.M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.* 2007; 11: 525–48.
6. Lee W.M. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2004; 40(1): 6–9.
7. Chen C., Hennig G.E., Manautou J.E. Hepatobiliary excretion of acetaminophen glutathione conjugate and its derivatives in transport-deficient (TR-) hyperbilirubinemic rats. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31(6): 798–804.
8. Brune K., Renner B., Tieggs G. Acetaminophen/paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions. *Eur. J. Pain.* 2015; 19(7): 953–65.
9. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени. *Практическая медицина*. 2014; 77(1): 20–9.
10. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(2): 325–46.
11. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.* 2013; 17(4): 587–607.
12. Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2014; 66(8): 351–6.
13. Liu W.-X., Jia F.-L., He Y.-Y., Zhang B.-X. Protective effects of 5-methoxyypsoralen against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(18): 2197–202.
14. 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): 4195–209.
15. Li G., Chen J.-B., Wang Ch., Xu Zh., Nie H., Qin X.-Y., Chen X.-M., Gong Q. Curcumin protects against acetaminophen-induced apoptosis in hepatic injury. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(42): 7440–6.
16. Wallace C. I., Dargan P.I., Jones A. L. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg. Med. J.* 2002; 19(3): 202–5.

17. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011; 31(10): 1432–48.
18. Katikova O.Yu. The effect of Mexidol on homeostasis and lipid peroxidation during paracetamol intoxication. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2002; 65(6): 53–6. (in Russian)
19. 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; 12: 85–8.
20. Sandeep B. Subramanya, Balaji Venkataraman, Mohamed Fizur Nagoor Meeran, Sameer N. Goyal, Chandragouda R. Patil, Shreesh Ojha. Therapeutic Potential of Plants and Plant Derived Phytochemicals Against Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Intern. J. Of Molecul. Science.* 2018; 19(12): 3776.
21. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Oxymethyluracil.* Ufa: DAR; 2001. (in Russian)
22. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Trubilin D.A., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives on models of liver toxicity: a review. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki.* 2016; 03: 88–98. (in Russian)
23. Repina E.F., Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Husnutdinova N.Yu. et al. Antihypoxic activity of a new complex compound of oxymethyluracil with sodium succinate. *Токсикологический вестник.* 2017; 2: 40–42. (in Russian)
24. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Husnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A. et al. Antihypoxic activity of the complex compound of oxymethyluracil with ascorbic acid. *Токсикологический вестник.* 2018; 4: 20–24. (in Russian)
25. Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Husnutdinova N.Yu., Gimadieva A.R., Musina L.A., Muhammadieva G.F., Bajgildin S.S. Experimental evaluation of the hepatoprotective activity of a new composition of oxymethyluracil with carboxylic acids. *Gigiena i sanitariya.* 2019; 9: 1004–1011. (in Russian)
26. Timasheva G.V., Karimov D.O., Repina E.F., Smolyankin D.A., Husnutdinova N.Yu., Muhammadieva G.F., Bajgildin 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)
27. Yakupova T.G., Muhammadieva G.F., Karimov D.O., Kutlina E.G., Bakirov A.B., Valova Ya.V., Bajgildin S.S., Ziatdinova M.M. Transcriptional activity of genes of the glutathione system in toxic hepatitis caused by paracetamol. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 176(4): 121–127. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Тимашева Гульнара Вильевна (Timasheva Gulnara Vilevna), кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, gulnara-vt60@yandex.ru

Байгильдин Самат Сагадатович (Baigildin Samat Sagadatovich), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, baigildin.samat@yandex.ru

Бакиров Ахат Бариевич (Bakirov Ahat Barievich), доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО БГМУ, 450008, Уфа, bakirov@anrb.ru

Репина Эльвира Фаридовна (Repina Elvira Faridovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, e.f.repina@bk.ru

Каримов Денис Олегович (Karimov Denis Olegovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, karimovdo@gmail.com

Хуснутдинова Надежда Юрьевна (Khusnutdinova Nadezhda Yurevna), научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, h-n-yu@yandex.ru

Мухаммадиева Гузель Фанисовна (Mukhammadiyeva Guzel Fanisovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, ufniimt@mail.ru

