

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-121-127

Транскрипционная активность генов системы глутатионов при токсическом гепатите, вызванном парацетамолом

Якупова Т.Г.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Кутлина Е.Г.², Бакиров А.Б.¹, Валова Я.В.¹, Байгильдин С.С.¹, Зиятдинова М.М.¹¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;² ГАПОУ РБ «Уфимский медицинский колледж»

Transcriptional activity of glutathione system genes in toxic hepatitis caused by paracetamol

T.G. Yakupova¹, G.F. Mukhammadiyeva¹, D.O. Karimov¹, E.G. Kutlina², A.B. Bakirov¹, Ya.V. Valova¹, S.S. Bajgil'din¹, M.M. Ziatdinova¹¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia² Ufa Medical College, Ufa, Russia

Для цитирования: 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): 121–127. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-121-127

For citation: Yakupova T.G., Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Kutlina E.G., Bakirov A.B., Valova Ya.V., Bajgil'din S.S., Ziatdinova M.M. Transcriptional activity of glutathione system genes in toxic hepatitis caused by paracetamol. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 121–127. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-121-127

Якупова Татьяна Георгиевна, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, аспирант

Мухаммадиева Гузель Фанисовна, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, кандидат биологических наук

Каримов Денис Олегович, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, к.м.н.

Кутлина Елена Георгиевна, студентка 1 курса факультета сестринское дело

Бакиров Ахат Бариевич, директор, профессор, д.м.н.

Валова Яна Валерьевна, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, аспирант

Байгильдин Самат Сагадатович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, аспирант

Зиятдинова Мунира Мунировна, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Tat'yana G. Yakupova, Junior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental laboratory of laboratory animals, Post-graduate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>

Guzel' F. Mukhammadiyeva, Senior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, candidate of biological sciences; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7456-4787>

Denis O. Karimov, head of the department of toxicology and genetics with the experimental clinic of laboratory animals, candidate of medical sciences; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Elena G. Kutlina, 1st year student of the faculty of nursing

Ahat B. Bakirov, director, Professor, doctor of medical sciences; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3510-2595>

Yana V. Valova, Junior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental laboratory of laboratory animals, Post-graduate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6605-9994>

Samat S. Bajgil'din, Junior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental laboratory of laboratory animals, Post-graduate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>

Munira M. Ziatdinova, Junior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental laboratory of laboratory animals; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959>

✉ *Corresponding author:*

Якупова Татьяна Георгиевна
Tat'yana G. Yakupova
tanya.kutlina.92@mail.ru

Резюме

Цель исследования заключалась в изучении изменения транскрипционной активности генов GSTM, GSTP и GSTT при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом и на фоне предварительного введения лекарственных препаратов (гептор, мексидол, оксиметилурацил).

Материал и методы: моделирование острого токсического гепатита производилось на самцах белых беспородных крыс массой 180–200 грамм, разделенных на 5 групп (контрольная группа, введение парацетамола без лечения, введение парацетамола с предварительным введением лекарственного препарата (гептора, мексидола и оксиметилурацила). Через 24 и 72 часа после введения парацетамола крыс эвтаназировали и исследовали уровни мРНК генов GSTM, GSTP и GSTT в гомогенате печени. Лекарственные препараты вводили за час до введения парацетамола.

Результаты: Установлено, что после 24 часового воздействия парацетамола кратность экспрессии гена GSTM увеличилась от значения -0.37 в контрольной группе до 1.03 в группе без лечения. После 72 часового воздействия токсиканта она была повышенной по сравнению с группой контроля во всех группах (парацетамол без лечения — 0.77 ; гептор — 1.74 ; мексидол — 1.51 ; ОМУ — 1.62). Анализ представленности транскриптов гена GSTT после 72 часового воздействия показал скачкообразное повышение и понижение уровня экспрессии в изучаемых группах. Экспрессия гена GSTP после 24 часового эксперимента была понижена и колебалась в диапазоне от -0.3 до -1.51 . ($F=2.916$; $p=0.038$), а после 72 часового воздействия парацетамола результаты были противоположными. Статистически достоверные значения ($p=0.032$) были получены при сравнении группы, затравленной парацетамолом без лечения и при использовании в качестве лекарственного препарата ОМУ.

Заключение: полученные результаты могут указывать на участие исследуемых генов в метаболизме парацетамола в клетках печени. Было установлено, что ОМУ является гепатопротектором, отвечающим за восстановление системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: токсический гепатит; парацетамол; гептор; мексидол; оксиметилурацил; экспрессия

Summary

The aim of the study was to study the changes in the transcriptional activity of the GSTM, GSTP and GSTT genes in acute toxic hepatitis caused by paracetamol and against the background of preliminary administration of drugs (heptor, mexidol, oxymethyluracil).

Material and methods: Toxic hepatitis was modulated in male albino mongrel rats assigned to five groups (control group, primed with paracetamol without subsequent administration of the drug, with the administration of heptor, mexidol and oxymethyluracil). After 24 and 72 hours of paracetamol administration, the rats were anesthetized and the mRNA levels of the GSTM, GSTP and GSTT genes in the liver homogenate were examined. Drugs were administered one hour before paracetamol administration.

Results: It has been shown that with 24-hour exposure to paracetamol, the expression ratio of the GSTM gene increased from -0.37 in the control group to 1.03 in the untreated group. After 72 hours of exposure to the toxicant, it was elevated compared with the control group in all groups (paracetamol without treatment — 0.77 ; heptor — 1.74 ; mexidol — 1.51 ; OMU — 1.62). An analysis of the representation of GSTT gene transcripts after 72 hours of exposure showed a stepwise increase and decrease in the expression level in the groups studied. The expression of the GSTP gene with the 24-hour experiment was reduced and ranged from -0.3 to -1.51 . ($F = 2.916$; $p = 0.038$), and with 72 hours of exposure to paracetamol, the results were opposite. Statistically significant values ($p = 0.032$) were obtained by comparing the group with paracetamol without treatment and when used as the OMU drug.

Conclusion: the results obtained may indicate the involvement of the given genes in paracetamol metabolism in liver cells. It was found that OMU is a hepatoprotector responsible for restoring the antioxidant defense system.

Keywords: toxic hepatitis; paracetamol; heptor; mexidol; oxymethyluracil; expression

Введение

Заболевания печени являются наиболее серьезными заболеваниями и возникают в основном из-за токсичных химических веществ (чрезмерное потребление алкоголя, высокие дозы парацетамола, четыреххлористый углерод, химиотерапевтические средства, перекисное масло и др.) [1]. Среди

всех токсических поражений печени важное место занимают именно лекарственные гепатиты, поэтому лекарственное повреждение следует всегда иметь в виду при установлении этиологии любого хронического и острого заболевания печени [2]. Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это

функциональные и морфологические изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой [3]. В базе данных VigiBase о предполагаемых неблагоприятных реакциях на лекарственные средства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержится 13 208 000 отчетов о похожих случаях. Только в течение 2015–16 гг. этот показатель увеличился на 18%. В России острые лекарственные поражения печени регистрируются у 2,7% больных. Как правило, эти отравления связаны с применением антибактериальных препаратов, противотуберкулезных, гормональных, анальгетиков, цитостатических, антиаритмических и гипотензивных средств. Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех отравлений, связанных с применением фармакологических препаратов [4].

Парацетамол (acetaminophen) – это ненаркотический анальгетик-антипиретик, производное пара-аминофенола – N-ацетил-раминофенол (N-acetyl-p-aminophenol, 4-hydroxyacetanilide). Белый или с кремовым оттенком порошок, который не растворяется в воде, легко растворяется в спирте, хорошо растворяется в жирах. Используется в качестве анальгетического, а также жаропонижающего средства, который обладает слабой противовоспалительной активностью.

Отравление парацетамолом представляет собой очень серьезную проблему. Так, в Великобритании в 1968 году было зарегистрировано 150 случаев отравлений, 7 из них закончились смертельными исходами, в 1973 году отравились 7000 и погибли 66, а в 1977 году было уже 144 смерти в результате отравления парацетамолом. В США за десять лет зарегистрировано 11195 случаев отравления. Значительное увеличение числа данных отравлений отмечено за последние 10–20 лет в Норвегии, во Франции, в Дании и в других странах Европы. Парацетамол в мировой практике является основной причиной отравлений гепатотропными

ядами [5–10]. Минимальной токсической дозой при разовом приеме является 4 грамма, минимальной летальной для взрослых – 8 грамм. При дозе препарата 250 мг/кг у 50% больных наблюдается тяжелое поражение печени, при дозе 350 мг/кг – у 100% [11].

Большая часть отравлений парацетамолом связана широким применением и большой доступностью данного препарата. В России отравления данным препаратом до последнего времени остаются сравнительно редкими. По данным различных токсикологических центров известно лишь об единичных случаях отравлений [12].

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) – это семейство метаболических изоферментов прокариотической и эукариотической фазы II, которые наиболее известны своей способностью с целью детоксикации катализировать конъюгацию восстановленной формы глутатиона (GSH) к ксенобиотическим субстратам [13]. Семейство GST включает в себя три надсемейства: цитозольный, митохондриальный и микросомальный [14]. GSTs является ключевым компонентом второй фазы детоксикации ксенобиотиков. Существует несколько изоформ глутатион-S-трансфераз (A1, M1, P1, T1 и др.). Гены, кодирующие белки глутатион-S-трансферазной активности (*GSTT*, *GTTP* и *GSTM*), известны как энзимы 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков [15]. Гены *GSTT*, *GSTM* и *GSTP* кодируют различные типы глутатион-S-трансфераз – T1, M1 и P1. Глутатион-S-трансферазы принимают активное участие в детоксикации ряда ксенобиотиков путем их связывания с глутатионом и играют основную роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, алкилированию белков, свободным радикалам и мутациям ДНК.

Целью настоящей работы явилось исследование выраженности транскрипции генов *GSTT*, *GTTP* и *GSTM* в печени крыс в норме, при остром токсическом гепатите вызванном парацетамолом и определение эффективного профилактического средства при контакте с гепатотоксикантами.

Материал и методы

Токсический гепатит у самцов белых беспородных крыс с массой 200–250 грамм вызывали путем внутрижелудочного (в/ж) введения парацетамола в крахмальную слизь в дозе 1 г/кг массы животного. За час до введения парацетамола в качестве лекарственных препаратов вводили гептор в дозе 0,09 мг/кг, мексидол в дозе 1 мг/кг и оксиметилурацил (ОМУ) в дозе 50 мг/кг (дозы вводимых гепатопротекторов высчитывались исходя из инструкций к данным препаратам). Гептор отвечает за коррекцию мембраноповреждающего действия, а именно, за стабилизацию мембран за счет метаболического (антиоксидантного) эффекта. Мексидол оказывает влияние на энергетическое обеспечение гепатоцита. ОМУ – на процессы свободно-радикального окисления (ПОЛ и др.) и систему антиоксидантной защиты. Исходя из этого, для определения гепатопротектора в зависимости от направления коррекции были выбраны данные препараты. Введение лекарственных препаратов

за час до введения гепатотоксиканта производили с профилактической целью и ориентировались на скорость всасывания и максимальную концентрацию препарата в сыворотке крови (согласно инструкции и клиническим испытаниям препарата). Контрольной группе животных вместо парацетамола вводили крахмальную слизь. Печень декапитированных крыс подвергали исследованию спустя 24 и 72 часа после затравки. Животные были разделены на 9 групп по 7 особей в каждой. Животные I группы служили позитивным контролем (интактные животные), II и III группы получали только парацетамол (негативный контроль), IV и V группы в качестве лекарственного препарата получали мексидол, VI и VII группы – гептор, VIII и IX – ОМУ. Крыс с I, II, IV, VI и VIII групп забивали через 24 часа, с III, V, VII и IX групп – через 72 часа после затравки. При уходе за животными, питании и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными

документами с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и требований «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 и приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Перед декапитацией животных лишали корма на 12 часов, затравку избор материала проводили в утренние часы. Кусочки печени сразу после декапитации и вскрытия животных замораживали жидким азотом и заливали ExtractRNA (ЗАО Евrogen). Для определения функционального состояния печени было применено определенное количество методик: экстракция тотальной РНК тризольным методом, обратная транскрипция и ПЦР-амплификация в режиме реального времени на приборе RotorGene (QIAGEN). Изучение экспрессии генов в печени крыс в норме и при

ТГ проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров фирмы «Евrogen», содержащего интеркалирующий краситель SYBR Green. В качестве гена домашнего хозяйства был использован ген *GAPDH*. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий между изучаемыми группами определяли с помощью критерия (t) Стьюдента, поскольку кратность экспрессии была представлена количественными данными с нормальным распределением. Проверку распределения выборки на отсутствие различий с гипотетическим нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что при 24 часовом воздействии парацетамола кратность экспрессии гена *GSTM* увеличивалась от значения -0.37 в контрольной группе до 1.03 в группе без лечения (рисунок 1). При использовании в качестве лекарственного препарата гептора она несколько понизилась и была равна 0.4 . Введение мексидола практически не показало изменений по сравнению с интактной группой (-0.35 и -0.37 , соответственно). Транскрипционная активность была значительно увеличена и достигла значения 1.08 при использовании в качестве гепатопротектора ОМУ. При 72 часовом воздействии токсиканта экспрессия изучаемого гена была повышенной по сравнению с группой контроля во всех исследуемых группах и достигла следующих значений: парацетамол без лечения – 0.77 ; гептор – 1.74 ; мексидол – 1.51 ; ОМУ – 1.62 .

Однофакторный дисперсионный анализ при 24 часовом воздействии не показал статистически достоверных различий ($F=1.615$, $p=0.196$), а при 72 часовом эксперименте различия между группами достигли уровня статистической значимости ($F=6.209$, $p=0.001$). Интересные и статистически достоверные результаты получились при сравнении контрольной группы с группами с лечением. При сравнении интактной группы с группой, в которой в качестве лекарственного препарата использовался гептор, уровень статистической значимости был равен 0.002 ; 0.008 и 0.004 при использовании мексидола и ОМУ, соответственно.

Анализ представленности транскриптов гена *GSTT* при введении парацетамола показал следующие результаты (рисунок 2). При 24 часовом воздействии кратность экспрессии колебалась в диапазоне от -0.02 до -0.79 ($F=0.631$; $p=0.644$). Изменение кратности экспрессии было не значительно во всех

исследуемых группах, за исключением группы с использованием ОМУ в качестве лекарственного препарата. В данной группе экспрессия была понижена и достигала значения -0.79 .

При 72 часовом воздействии парацетамола наблюдалось скачкообразное повышение и понижение уровня экспрессии в изучаемых группах. В контрольной группе ее значение было равно (-0.086). В группе без лечения (-0.068). При введении гептора – 0.49 . Уровень транскрипционной активности, равный значению (0.25) был достигнут в группе с ОМУ. Максимум экспрессии наблюдался при использовании в качестве гепатопротектора мексидола и показал значение 0.62 ($F=0.691$, $p=0.604$).

Как видно на данном рисунке (рисунок 3), экспрессия гена *GSTP* при 24 часовом эксперименте была понижена во всех исследуемых группах. Кратность экспрессии колебалась в диапазоне от -0.3 до -1.51 . ($F=2.916$; $p=0.038$).

Противоположные результаты получились при анализе кратности экспрессии того же гена при 72 часовом воздействии парацетамола. Здесь она была равна значению -0.11 в интактной группе. В группе с парацетамолом без лечения наблюдался максимум экспрессии среди исследуемых групп (1.03 ; $F=3.212$; $p=0.027$). Так же повышенным оставался ее уровень и при использовании в качестве лекарственных препаратов гептора и мексидола (0.38 и 0.93 , соответственно). Минимального значения транскрипционная активность данного гена достигла в группе с ОМУ и была равна -0.8 . При множественных сравнениях статистически достоверные значения ($p=0.032$) были получены при сравнении группы, затравленной парацетамолом без лечения и при использовании в качестве лекарственного препарата ОМУ.

Обсуждение

Глутатион-S-трансферазы играют важную роль в биотрансформации парацетамола. Метаболизм парацетамола в печени начинается его окисления

путем связывания с ферментами системы цитохрома P-450, локализуемой в гладкой эндоплазматической сети (ЭПС) клеток печени.

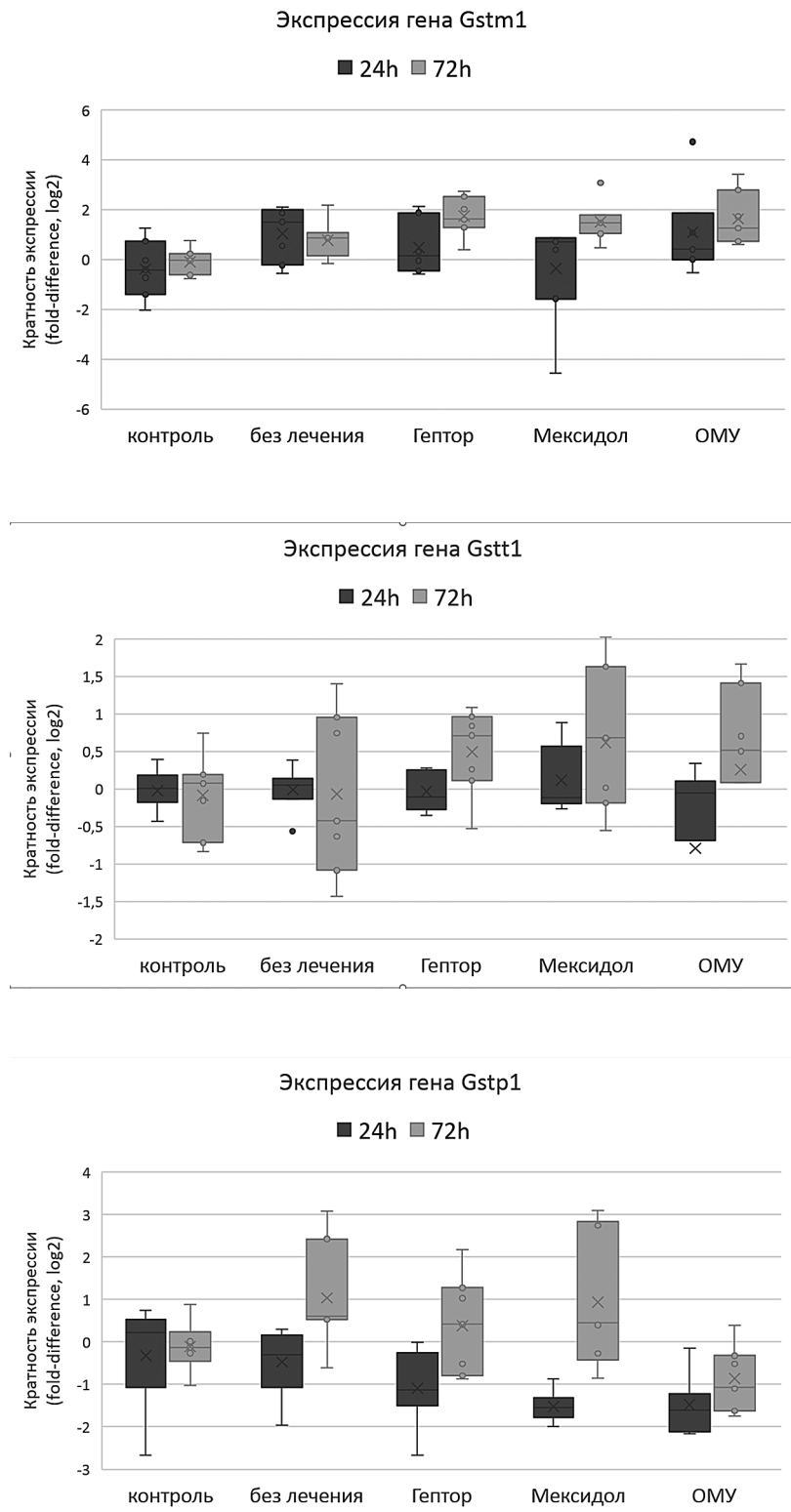


Рисунок 1.

Кратность экспрессии гена GSTM при 24 и 72 часовых воздействиях парацетамолом и использованием в качестве лекарственных препаратов гептора, мексидола и оксиметилурацила

Figure 1.

Fold changes in the GSTM gene expression after 24- and 72-hour paracetamol exposure and using heptor, mexidol and oxymethyluracil as drugs

Рисунок 2.

Кратность экспрессии гена GSTT при 24 и 72 часовых воздействиях парацетамолом и использованием в качестве лекарственных препаратов гептора, мексидола и оксиметилурацила

Figure 2.

Fold changes in the GSTT gene expression after 24- and 72-hour paracetamol exposure and using heptor, mexidol and oxymethyluracil as drugs

Рисунок 3.

Кратность экспрессии гена GSTP при 24 и 72 часовых воздействиях парацетамолом и использованием в качестве лекарственных препаратов гептора, мексидола и оксиметилурацила

Figure 3.

Fold changes in the GSTP gene expression after 24- and 72-hour paracetamol exposure and using heptor, mexidol and oxymethyluracil as drugs

Лекарственные препараты окисляются цитохромом Р-450 с образованием метаболита N-ацетил-р-бензохинонимина (N-acetyl-p-benzohinoneimine (NAPQI)), который в норме полностью инактивируется восстановленным глутатионом, с образованием водорастворимых метаболитов [16–17]. При многократном попадании парацетамола в организм, печень, из-за повышенной нагрузки, выделяет в общий кровоток большее количество неизмененного парацетамола и значительно меньшее

количество вырабатываемых метаболитов. В то же время, печень насыщена продуктами конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфгидрильными группами. Образование промежуточных токсических соединений, продуцирующихся в большом количестве, приводит к изменению метаболизма. Недостаточный синтез или истощение запасов глутатиона приводит к увеличению количества N-ацетил-р-бензохинонимина. В гепатотоксическом значении, который связан с эффектами

повреждения макромолекул и влиянием метаболитов на гепатоцит, можно выделить несколько этапов. Данный процесс начинается с образования ковалентных связей между активными метаболитами белками мембран гепатоцитов, который сопровождается денатурацией этих белков. Далее происходит деградация мембранных липидов, ведущая к повреждению мембран гепатоцитов, что приводит к нарушению кальциевого гомеостаза, активирующего цитолитические ферменты [18–19].

В результате происходит развитие центральных некрозов печени, которые обуславливают максимальную концентрацию цитохрома P-450 в указанной зоне. Высокие концентрации восстановленного глутатиона могут приводить к снижению токсического эффекта лекарственных препаратов, в частности парацетамола. Также токсические эффекты парацетамола снижаются при предварительном приеме веществ, которые содержат свободные или высвобождаемые SH-группы. Поскольку глутатион-S-трансферазы играют решающую роль в детоксикации ксенобиотиков, их ингибирование или индукция могут значительно влиять на метаболизм и биологические эффекты многих лекарственных средств, в том

числе и парацетамола. Увеличение активности глутатион-S-трансфераз через их индукцию может защитить печень от токсического воздействия парацетамола [20]. Так, применение флавоноидов в качестве защитных агентов против парацетамол-индуцированной гепатотоксичности было проверено в нескольких исследованиях [21–23].

Механизм гепатотоксического действия парацетамола связан с особенностями его метаболизма, который на 97% происходит в печени. Значительная доля парацетамола подвергается окислению изоферментами цитохрома P-450 с образованием NAPQI, который связываясь с глутатионом превращается в нетоксичный конъюгат меркаптуровой кислоты, выводимый почками. Недостаток глутатиона приводит к значительному увеличению концентрации NAPQI, который связываясь с клеточными белками образует ацетаминофен белковые соединения. Данные соединения вызывают митохондриальный оксидативный стресс, приводящий к гибели гепатоцитов [24–25]. Специфическая терапия парацетамолового гепатита направлена на восстановление запасов глутатиона. Но все же единственным эффективным способом лечения парацетамолового гепатита является трансплантация печени.

Заключение

Полученные данные указывают на участие данных генов в метаболизме парацетамола в клетках печени. В результате статистической обработки полученных результатов достоверные значения были получены при сравнении группы, затравленной парацетамолом без лечения и при использовании в качестве лекарственного препарата ОМУ.

Исследование выполнено при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 07.02.2020 г. № УГ-43 «О присуждении в 2020 году грантов Республики Башкортостан молодым ученым»

Литература | References

1. Maheswari C., Maryammal R., Venkatanarayanan R. Hepatoprotective activity of "Orthosiphon stamineus" on liver damage caused by paracetamol in rats. *Jordan J Biol Sci.* 2008; 1(3): 105–108.
2. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Ефремов Л. И., Черкашова Е. А. Медицинский (статиновый) гепатит. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* – 2009, № 3, с. 110–116.
Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Homeriki S. G., Efremov L. I., Cherkashova E. A. Medicinskij (statinovyj) gepatit [Medical (statin) hepatitis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2009, no. 3, pp. 110–116.
3. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей. Москва, Форте Принт, 2012. 40 р.
Homeriki S. G., Homeriki N. M. Lekarsvennye porazheniya pecheni: ucheb. posobie dlya vrachej [Medicinal lesions of the liver: studies. manual for doctors]. Moscow, Forte Print, 2012. 40 p.
4. Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Кондрашина Е. А., Марченко Н. В., Барановский А. Ю. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. Санкт-Петербург, Лань, 2017. 116 р.
Rajhel'son K. L., Pal'gova L. K., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Baranovskij A. Yu. Lekarsvennye porazheniya pecheni. Klinicheskie rekomendacii dlya vrachej. Sankt-Peterburgskoe obshchestvo gastroenterologov, gepatologov i dietologov [Medicinal lesions of the liver. Clinical guidelines for doctors. St. Petersburg Society of Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists]. St. Petersburg, Lan, 2017. 116 p.
5. Budden L., Vink R. Paracetamol overdose: pathophysiology and nursing management. *British Journal of Nursing.* 1996; 5(3): 145–152.
6. Cornu S., Leroyer R. Interet du dosage plasmatique du paracetamol lors d'intoxications aiguës. La lettre de pharmacologie clinique. *Bulletin de surveillance thérapeutique pratique.* 1994; 11: 63–66.
7. Danel V., Barriot P. Les Intoxications Aiguës. *Intoxications aiguës en réanimation.* 1993; 9: 345–353.
8. Lystbaek B. B., Svendsen L. B., Heslet L. Paracetamol poisoning. *Nord Med.* 1995; 110(5). 156–164.
9. Ott P., Clemmesen J. O., Larsen F. S., Ring-Larsen H. Poisonings due to analgesics during a period of 14 years in Denmark – a registry study of the period 1979–1992. *Ugeskr Laeger.* 1995; 157(7). 881–886.

10. Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975; 55: 871–876.
11. Казарцев В.В., Ермаков М.А., Герасимова Ю.Ю., Мухамедьяров А.А. Клинический случай: тяжелое повреждение парацетамола – современные аспекты интенсивной терапии. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области – 2017, 3(18), с. 31–34.
Kazarcev V. V., Ermakov M. A., Gerasimova Yu. Yu., Muhamed'yarov A. A. Klinicheskij sluchaj: tyazheloe povrezhdenie paracetamola – sovremennye aspekty intensivnoj terapii. [Clinical case: severe paracetamol damage – modern aspects of intensive care]. Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov CHelyabinskoy oblasti – [Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region], 2017;3(18): 31–34.
12. Лужников Е. А. Гольдфарб Ю. С., Мусселиус С. Г. Детоксикационная терапия: руководство для врачей. СПб, Лань, 2000. 177 с.
Luzhnikov E. A. Gol'dfarb YU.S., Musselius S. G. Detoksikacionnaya terapiya: rukovodstvo dlya vrachej [Detoxification therapy: a guide for doctors]. St. Petersburg, Lan, 2000. 177 p.
13. Simic T., Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovac M., Matic M., Mimic-Oka J. Glutathione S-transferases in kidney and urinary bladder tumors. *Nature reviews urology*. 2009;6(5):281–289.
14. Altomare E., Vendemiale G., Albano O. Hepatic glutathione content in patients with alcoholic and non alcoholic liver diseases. *Life Sciences*. 1988; 43(12): 991–998.
15. Bunchorntayakul C., Reddy K. R. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17 (4): 587–607.
16. Simpson K.J., Bates C.M., Henderson N. C., Wigmore S.J., Garden O. J., Lee A. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and nonacetaminophen etiologies. *Liver transplantation*. 2009; 15: 600–609.
17. Lucena M.I., Andrade R. J., Martínez C., Ulzurrún E., García-Martín E., Borraz Y. et al. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008; 48(2): 588–96.
18. McGill M.R., Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013; 30(9): 2174–87.
19. Zhao L., Pickering G. Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug Metab Rev*. 2011; 43(1): 41–52.
20. Boušová I., Skálová L. Inhibition and induction of glutathione S-transferases by flavonoids: possible pharmacological and toxicological consequences. *Drug Metab Rev*. 2012; 44(4): 267–86.
21. Jodynis-Liebert J., Matławska I., Bylka W., Murias M. Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) on APAP-induced oxidative stress in rats. *J Ethnopharmacol*. 2005; 97(2): 351–8.
22. Küpeli E., Orhan D.D., Yesilada E. Effect of *Cistus laurifolius* L. leaf extracts and flavonoids on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Ethnopharmacol*. 2006; 103(3): 455–60.
23. Das S., Roy P., Auddy R. G., Mukherjee A. Silymarin nanoparticle prevents paracetamol-induced hepatotoxicity. *Int J Nanomedicine*. 2011; 6: 1291–301.
24. Seifert S.A., Kovnat D., Anderson V. E., Green J. L., Dart R. C., Heard K. J. Acute hepatotoxicity associated with therapeutic doses of intravenous acetaminophen. *Clinical toxicology*. 2016; 54 (3): 282–285.
25. Eesha B.R., Mohanbabu Amberkar V., Meena Kumari K., Sarath babu, Vijay M., Lalit M., Rajput R. Hepatoprotective activity of *Terminalia paniculata* against paracetamol induced hepatocellular damage in Wistar albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2011; 6(4): 466–469.