



## Изменение экспрессии генов оксидативного стресса при токсических гепатитах разной этиологии и их коррекция

Якупова Т. Г., Каримов Д. О., Бакиров А. Б.

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», (ул. Степана Кувыкина, д. 94, Уфа, 450106, Россия)

**Для цитирования:** Якупова Т. Г., Каримов Д. О., Бакиров А. Б. Изменение экспрессии генов оксидативного стресса при токсических гепатитах разной этиологии и их коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 120–126. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-120-126

✉ Для переписки:

**Якупова**

**Татьяна**

**Георгиевна**

tanya.kutlina.92

@mail.ru

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

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

**Бакиров Ахат Бариевич**, д. м. н., профессор, советник директора

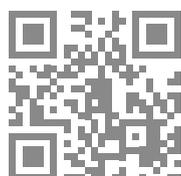
### Резюме

**Цель исследования** — изучение изменения транскрипционной активности генов оксидативного стресса при остром токсическом гепатите.

**Материалы и методы.** Материалом исследования были белые беспородные крысы-самцы массой 180–200 грамм. Изучаемыми токсикантами явились: ТХМ, этанол, парацетамол. В качестве гепатопротекторов вводились: ОМУ, Гептор и Мексидол. Производили выделение РНК, которую подвергали обратной транскрипции. ОТ-ПЦР проводили с использованием системы для ПЦР в реальном времени в присутствии SYBR Green. В качестве нормализованного контроля использовали *GAPDH*. Экспрессию изучаемых генов оценивали с помощью анализа ПЦР с использованием заранее подобранных праймеров. Статистическую значимость проверяли с программного обеспечения IBM SPSS Statistics.

**Результаты.** В сравнении экспериментальных групп по уровню экспрессии гена *CASP7* были обнаружены статистически достоверные различия. Транскрипционная активность гена *CHEK* ( $k=11,25$ ;  $p=0,024$ ). Ген *GCLC* ( $k=21,70$ ;  $p=0,001$ ) достиг своего минимального значения  $-3,6$  [ $-3,72$ ;  $-3,32$ ] в группе Мексидола. Кратность экспрессии гена *GSTM1* ( $k=15,54$ ;  $p=0,004$ ) имела наибольшее значение  $-0,14$  [ $-1,11$ ;  $1$ ] в группе не получавшей ТХМ. Ген *NQO1* достиг своей статистической значимости при 72-часом эксперименте ( $p=0,005$ ). Статистический анализ гена *RIPK* показал значимые различия. Уровень экспрессии гена *GSTP1* ( $k=10,39$ ;  $p=0,034$ ) достиг своего максимального значения в группе без лечения  $0,03$  [ $-0,74$ ;  $0,48$ ]. Экспрессия гена *NFE2L2* при введении ацетаминофена показал следующие результаты ( $k=13,64$ ;  $p=0,009$ ). Активность глутатиона ( $k=10,29$ ;  $p=0,036$ ) достигала своего минимального значения в группе, получавшей Мексидол  $-1,6$  [ $-1,7$ ;  $-1,29$ ]. Кратность экспрессии супероксиддисмутазы показала статистическую значимость ( $p=0,003$ ).

EDN: RQPAOS



**Заключение.** Найдены маркеры клинического течения, прогноза и исходов токсического гепатита. Эти данные позволяют определять тяжесть заболевания на стадии раннего молекулярного ответа, когда еще не развилась активная клиническая симптоматика, что дает возможность назначать таргетную терапию и корректировать тактику лечения.

**Ключевые слова:** экспрессия генов; токсический гепатит; оксидативный стресс; коррекция

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



# Changes in the expression of oxidative stress genes in toxic hepatitis of different etiologies and their correction

T. G. Yakupova, D. O. Karimov, A. B. Bakirov

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, (94 Stepana Kuvykina str., Ufa, 450106, Russia)

**For citation:** Yakupova T. G., Karimov D. O., Bakirov A. B. Changes in the expression of oxidative stress genes in toxic hepatitis of different etiologies and their correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 120–126. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-120-126

✉ **Corresponding author:**

**Tatyana G. Yakupova**  
tanya.kutlina.92@mail.ru

**Tatyana G. Yakupova**, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID: 0000-0002-1236-8246*

**Denis O. Karimov**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals; *ORCID: 0000-0003-0039-6757*

**Achat B. Bakirov**, doctor of medical sciences, professor, adviser to the director; *ORCID: 0000-0003-3510-2595*

## Summary

**The study aims** to study of changes in transcriptional activity of oxidative stress genes in acute toxic hepatitis.

**Materials and methods.** The study material was white mongrel male rats weighing 180–200 grams. The studied toxicants were: carbon tetrachloride, ethanol, acetaminophen. As hepatoprotectors were introduced: oxymethyluracil, ademethionine and ethylmethylhydroxypyridine succinate. RNA was isolated, which was subjected to reverse transcription. RT-PCR was performed using a real-time PCR system in the presence of SYBR Green. *GAPDH* was used as a normalized control. The expression of the studied genes was evaluated by PCR analysis using pre-selected primers. Statistical significance was checked using IBM SPSS Statistics software.

**Results.** In comparison of experimental groups, statistically significant differences were found in the level of expression of the *CASP7* gene. Transcriptional activity of the *CHEK* gene ( $k=11.25$ ;  $p=0.024$ ). The *GCLC* gene ( $k=21.70$ ;  $p=0.001$ ) reached its minimum value of  $-3.6$  [ $-3.72$ ;  $-3.32$ ] in the Mexidol group. The multiplicity of expression of the *GSTM1* gene ( $k=15.54$ ;  $p=0.004$ ) had the highest value  $-0.14$  [ $-1.11$ ;  $1$ ] in the group that did not receive TCM. The *NQO1* gene achieved its statistical significance in a 72-hour experiment ( $p=0.005$ ). Statistical analysis of the *RIPK* gene showed significant differences. The expression level of the *GSTP1* gene ( $k=10.39$ ;  $p=0.034$ ) reached its maximum value in the untreated group of  $0.03$  [ $-0.74$ ;  $0.48$ ]. Expression of the *NFE2L2* gene with acetaminophen administration showed the following results ( $k=13.64$ ;  $p=0.009$ ). Glutathione activity ( $k=10.29$ ;  $p=0.036$ ) reached its minimum value in the group receiving Mexidol  $-1.6$  [ $-1.7$ ;  $-1.29$ ]. The multiplicity of superoxide dismutase expression showed statistical significance ( $p=0.003$ ).

**Conclusions.** Markers of the clinical course, prognosis and outcomes of toxic hepatitis were found. These data make it possible to determine the severity of the disease at the stage of early molecular response, when active clinical symptoms have not yet developed, which makes it possible to prescribe targeted therapy and adjust treatment tactics.

**Keywords:** gene expression; toxic hepatitis; oxidative stress; correction

**Conflict of interest.** The Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Основным органом метаболизма ксенобиотиков, лекарств, загрязнителей окружающей среды и химических веществ является печень [1–3]. Для экспериментального исследования токсического поражения печени на животных, сопоставимой с травмами печени человека, в качестве гепатотоксикантов широко используются парацетамол, ТХМ и этанол [4]. Чрезмерное употребление алкоголя считается третьим по величине фактором риска,

угрожающим здоровью человека, и потребление алкоголя на душу населения за последние годы увеличилось с 5,9 л до 6,5 л и, по оценкам, вырастет до 7,6 л к 2030 году [5–7]. Острый алкогольный гепатит (ОАГ) – воспалительное, дегенеративное поражение печени, вызванное воздействием большой дозы алкоголя и в дальнейшем прогрессирующее в цирроз печени [8]. У 30% людей, которые страдают хроническим алкоголизмом и не менее

5 лет злоупотребляющих употреблением алкоголя наблюдается ОАГ.

Важным звеном в механизме развития ОАГ является оксидативный стресс. Он может развиваться как опосредованно (через повреждение кишечника), так и в результате прямого токсического действия ацетальдегида и самого этанола [9]. Употребление алкоголя вызывает накопление жира в гепатоцитах и повреждение печени.

Медикаментозное повреждение печени остается наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности в мире. Парацетамол (ацетаминофен) – наиболее часто используемый анальгетик и жаропонижающий препарат во всем мире [10]. Прием высоких доз данного препарата вызывает острый гепатоцеллюлярный некроз. В литературе имеются многочисленные

исследования о парацетамол-индуцированном повреждении печени и его механизмах. Токсический гепатит, вызванный химическим веществом, также представляет серьезную угрозу для здоровья человека [11, 12]. Чтобы изучить гепатопротекторное воздействие препаратов на структурные изменения, происходящие в печени, часто выбирают тетрахлорметановую модель.

При проведении данного исследования определялся уровень экспрессии основных генов антиоксидантной системы (Gclc, SOD1, Nqo1, NFE2L2), глутатионов (GSTM1, GSTT1, GSTP1), клеточного цикла (Ripk1, Chek1), сигнализаторов гипоксии (Hmox1) и апоптоза (Casp7).

**Цель исследования** – изучение изменения транскрипционной активности генов оксидативного стресса при остром токсическом гепатите.

## Материалы и методы

Материалом для исследования служили белые беспородные крысы. Все используемые крысы были самцами. Животные содержались при  $22 \pm 2$  °C с 12-часовым циклом освещения/12-часового затемнения. Питались сухим сбалансированным комбикорм «Чара» (ООО «МультиТорг», Россия). Вода находилась в режиме неограниченного доступа. Для эксперимента крысы одинакового возраста и веса были случайным образом сгруппированы по 7 особей в группе и подвергнуты воздействию токсикантов. Изучаемыми токсикантами явились:

1. ТХМ (50% раствор). Токсикант вводился в рафинированном оливковом масле, подкожно, однократно (2г/кг). В качестве отрицательного контроля вводилось оливковое масло;
2. этанол (40%). Токсикант вводился в дистиллированной воде, внутривенно, однократно (4г/кг). В качестве отрицательного контроля вводилась дистиллированная вода;
3. парацетамол (10% суспензия). Токсикант вводился в 1% аодном растворе крахмала, внутривенно, однократно (1г/кг). В качестве отрицательного контроля вводился 1% водный раствор крахмала.

В качестве гепатопротекторов вводились: оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил), синтезированный в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН; адemetионин («Гептор», ОАО «Верофарм», Россия) и этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», Фармософт, Россия).

## Результаты

При 24-часовом эксперименте с ТХМ в качестве гепатотоксиканта (рис. 1) были получены следующие результаты.

В сравнении экспериментальных групп по уровню экспрессии гена *CASP7* были обнаружены статистически достоверные различия ( $k=11,22$ ;

Животные подвергались эвтаназии с помощью углекислого газа через 24 и 72 часа после начала эксперимента. В дальнейшем производилась декапитация. Общую РНК выделяли с использованием ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия) и подвергали обратной транскрипции. qRT-PCR проводили с использованием системы для ПЦР в реальном времени на амплификаторе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия) в присутствии SYBR Green. В качестве нормализованного контроля использовали GAPDH. Экспрессию изучаемых генов оценивали с помощью анализа ПЦР с использованием заранее подобранных праймеров. Подбор праймеров производили с помощью программы PrimerQuest («Integrated DNA Technologies, Inc.», США), которые были синтезированы в фирме «Евроген». Статистический анализ. Значения выражаются как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Статистическую значимость проверяли с использованием двухфакторного t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни или одностороннего ANOVA с использованием множественных сравнений достоверно значимых различий Тьюки или наименее значимых различий (более двух групп), где это уместно. Коэффициенты корреляции ( $r$ ) определяли с помощью метода корреляции Пирсона или корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при  $p < 0.05$ . Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. При проведении окончательного статистического анализа данные не были исключены.

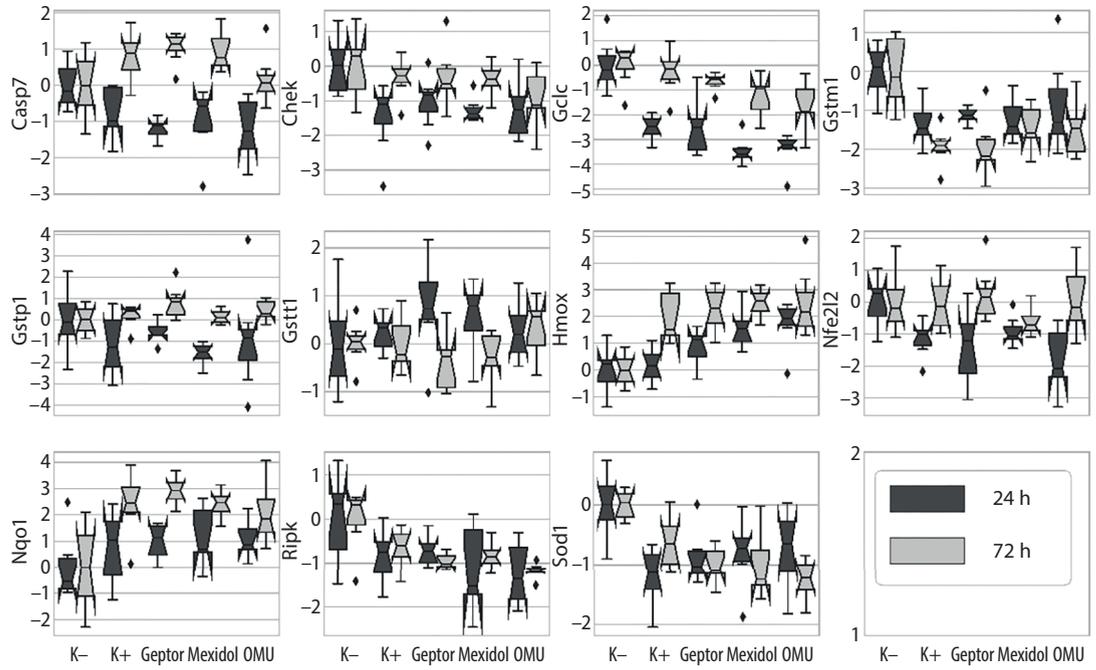
$p=0,024$ ). Самое низкое значение изучаемого гена наблюдалось в группе, получавшей в качестве гепатопротектора ОМУ:  $-1,26 [-1,84; -0,3]$  и возросло до  $-0,16 [-0,66; 0,87]$  в интактной группе. Парные сравнения достигли статистической значимости при сравнении группы отрицательного

**Рисунок 1.**

Изменение экспрессии генов окислительного стресса в печени при токсическом воздействии тетрахлорметана и профилактической коррекции гепатопротекторами.

**Figure 1.**

Changes in the expression of oxidative stress genes in the liver under the toxic effects of CCl4 and preventive correction by hepatoprotectors.

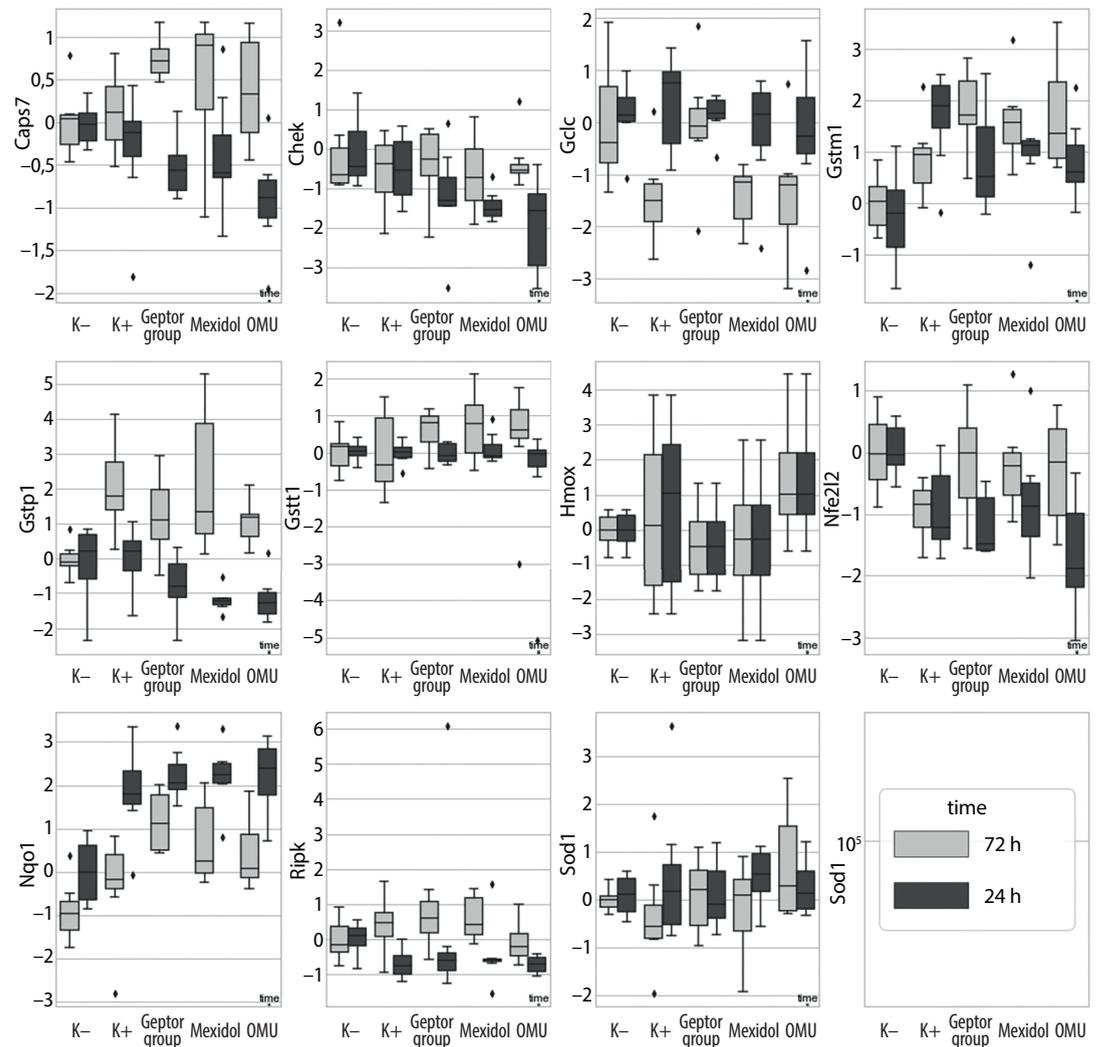


**Рисунок 2.**

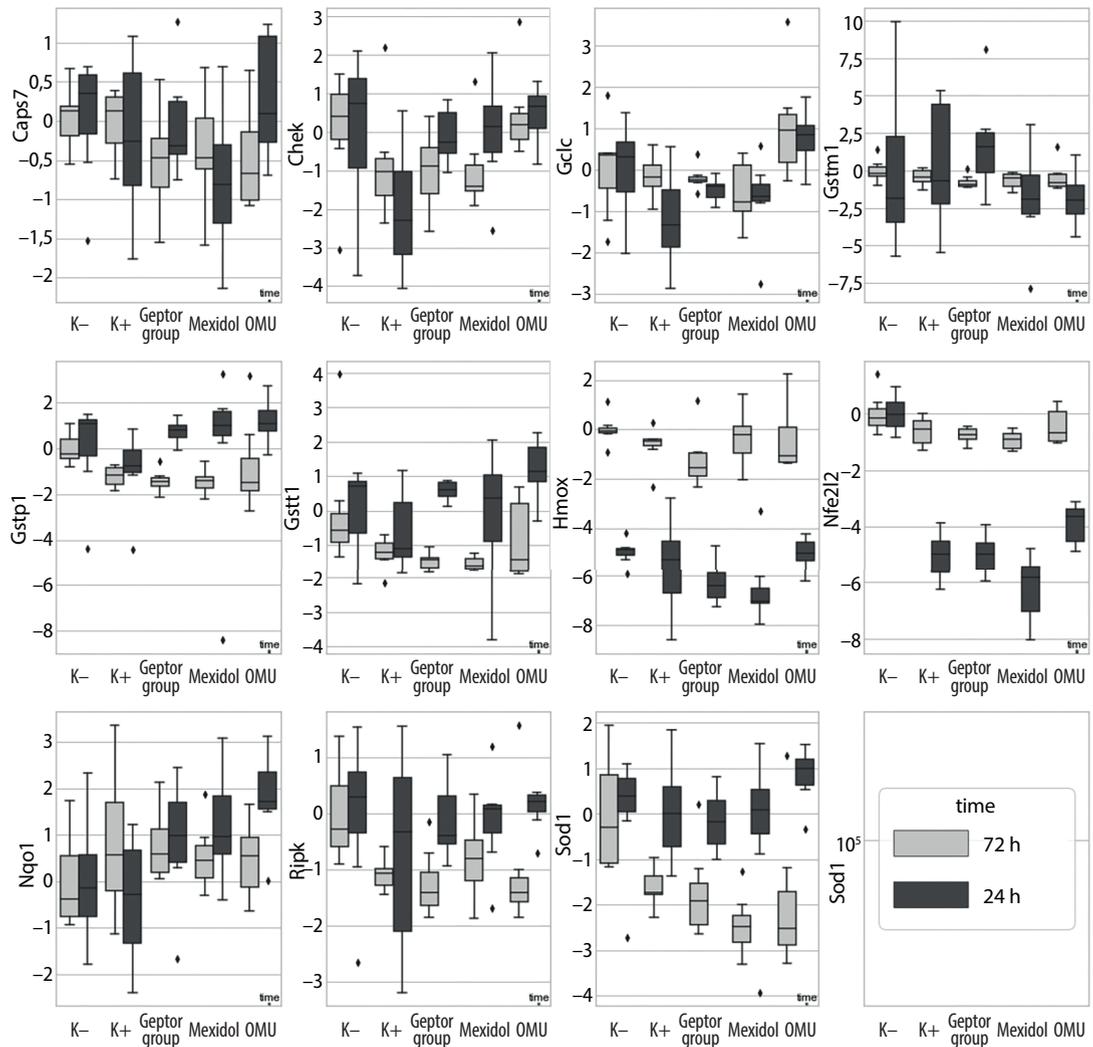
Изменение экспрессии генов окислительного стресса в печени при токсическом воздействии парацетамола и профилактической коррекции гепатопротекторами.

**Figure 2.**

Changes in the expression of oxidative stress genes in the liver under the toxic effects of acetaminophen and preventive correction by hepatoprotectors.



**Рисунок 3.** Изменение экспрессии генов окислительного стресса в печени при токсическом воздействии этанола и профилактической коррекции гепатопротекторами.  
**Figure 3.** Changes in the expression of oxidative stress genes in the liver under the toxic effects of ethanol and preventive correction by hepatoprotectors.



контроля со всеми группами с коррекцией и были равны 0,003 в группе Геатора, 0,007 – ОМУ и 0,038 – Мексидола. Интересная картина наблюдалась при изучении транскрипционной активности гена *CHEK* ( $\kappa=11,25$ ;  $p=0,024$ ). Парные сравнения тут показали значимость при сравнении интактной группы со всеми остальными – 0,008 – положительный контроль; 0,004 – Мексидол; 0,007 – ОМУ; 0,047 – Геатор. Ген *GCLC* ( $\kappa=21,70$ ;  $p=0,001$ ) достиг своего минимального значения  $-3,6$   $[-3,72; -3,32]$  в группе Мексидола. Данный ген показал статистическую значимость при сравнении группы отрицательного контроля со всеми гепатопротекторными группами и был равен 0,001 в группах Мексидола и ОМУ и 0,012 в группе Геатора. Статистически значимые результаты были получены и спустя трое суток в этом же эксперименте. Так, кратность экспрессии гена *GSTM1* ( $\kappa=15,54$ ;  $p=0,004$ ) имела наибольшее значение  $-0,14$   $[-1,11; 1]$  в группе не получавшей ТХМ, а во всех группах с токсикантом она была практически на одном уровне. Поэтому парные сравнения достигли значимости при сравнении интактной группы со всеми остальными. Анализ представленности транскриптов гена *NQO1* достиг своей статистической значимости

при 72-часом эксперименте ( $\kappa=14,94$ ;  $p=0,005$ ). Сравнение группы отрицательного контроля  $0$   $[-1,44; 1,83]$  с экспериментальными показало следующие значения: ОМУ – 0,049; Мексидол – 0,009; Геатор – 0,001 и группа без лечения – 0,006. Статистический анализ гена *RIPK* показал значимые различия ( $\kappa=14,84$ ;  $p=0,005$ ). Парные сравнения показали интересные значения в группах к+ и ОМУ ( $p=0,014$ ). Наименьшее значение  $-1,18$   $[-1,22; -1,08]$  достигалось в группе ОМУ.

При эксперименте с воздействием парацетамола на печень исследуемых животных (рис. 2) изучаемые гены достигли статистической значимости.

24-часовой эксперимент показал, что уровень экспрессии гена *GSTP1* ( $\kappa=10,39$ ;  $p=0,034$ ) достиг своего максимального значения в группе без лечения  $0,03$   $[-0,74; 0,48]$ . Эта группа показала значимые различия при парных сравнениях с группами коррекции токсического воздействия лекарственного препарата Мексидолом и ОМУ (0,038 и 0,035, соответственно). Анализ представленности транскриптов гена *NFE2L2* при введении ацетаминофена показал следующие результаты ( $\kappa=13,64$ ;  $p=0,009$ ). Минимальное значение активности данного гена было получено в группе

коррекции ОМУ  $-1,88 [-2,2; -0,64]$ . Парные сравнения дали значимые различия при сравнении интактной группы с группой без лечения ( $p=0,023$ ) и группами коррекции ОМУ ( $p=0,001$ ) и Гептором ( $0,006$ ). Воздействие на активность генов введение того же токсиканта через 72 часа после начала эксперимента представлено ниже. Ген *GCLC* достиг статистической значимости ( $\kappa=10,46$ ;  $p=0,033$ ) и имел максимальное значение в группе коррекции Гептором  $-0,07 [-0,36; 0,46]$ . При сравнениях данной группы с остальными были получены следующие результаты: с группой без лечения  $-0,023$ ; с Мексидоловой группой  $-0,028$ . Кратность экспрессии гена *GSTP1* в данном эксперименте была равна  $0,01$ . Минимальное значение равное  $-0,09 [-0,22; 0,23]$  было в группе без введения токсиканта. Во всех остальных группах она находилась примерно на одном уровне. Именно поэтому парные сравнения показали значимость при сравнении данной группы со всеми остальными: без лечения  $-0,001$ ; Гептор  $-0,027$ ; Мексидол  $-0,003$ ; ОМУ  $-0,036$ .

Воздействие этанола в качестве гепатотоксиканта показана на рис. 3.

Представленность транскриптов гена *NFE2L2* при выводе животных из эксперимента спустя сутки достигла статистически значимых различий ( $\kappa=23,92$ ;  $p=0,001$ ). Так, максимальное ее значение, равное  $-0,01 [-0,85; 0,8]$  наблюдалось в группе отрицательного контроля и значительно

отличалась от всех остальных групп. Интересно отметить, что статистическая значимость, равная  $0,001$  была одинаковой при парных сравнениях данной группы с группами к+, Гептора и Мексидола. Транскрипционная активность гена *NQO1* ( $\kappa=10,80$ ;  $p=0,029$ ) достигла своего максимального значения в гепатопротекторной группе ОМУ  $1,72 [1,51; 2,37]$ . Парные сравнения этой группы с группами положительного и отрицательного контроля показали значимые различия ( $p=0,005$  и  $p=0,013$ , соответственно). Через 3 сутки после начала эксперимента статистически значимые различия были получены при изучении экспрессии генов *GSTT1* и *SOD1*. Активность глутатиона ( $\kappa=10,29$ ;  $p=0,036$ ) достигала своего минимального значения в группе, получавшей Мексидол  $-1,6 [-1,7; -1,29]$ . При сравнении группы без введения токсиканта с данной группой значимость была равна  $0,004$ . Кратность экспрессии супероксиддисмутазы показала статистическую значимость ( $\kappa=16,01$ ;  $p=0,003$ ). Минимальных и практически одинаковых значений она достигала в группе Мексидола  $-2,47 [-2,92; -2]$  и ОМУ  $-2,52 [-3,04; -0,57]$ , а максимум наблюдался в интактной группе  $-0,29 [-1,12; 1,15]$ . Поэтому парные сравнения интактной группы и групп коррекции Мексидолом и ОМУ показали статистически достоверные различия ( $p=0,001$  и  $p=0,011$ , соответственно).

## Обсуждение

Предыдущие исследования показали, что CCl<sub>4</sub> вызывает острое и хроническое повреждение печени, включая фиброз печени, с помощью многочисленных механизмов и, таким образом, считается гепатотоксином [13–15]. Следовательно, CCl<sub>4</sub> используется для индуцирования повреждения печени в соответствующих исследованиях и использовался для этой цели в настоящем исследовании. В настоящем исследовании были оценены защитные эффекты ОМУ, Гептора и Мексидола против повреждения печени. Результаты показали, что воздействие CCl<sub>4</sub> значительно увеличивало активность генов оксидативного стресса, в частности *CASP7*, *GCLC*, *GSTM1*, *SOD1*. Однако коррекция ОМУ ингибировало данное повреждение, вызванное CCl<sub>4</sub>, что позволяет предположить, что ОМУ ослабляет повреждение печени, вызванное CCl<sub>4</sub>. Повреждение печени, вызванное использованием четыреххлористого углерода, тесно связано с усилением окислительного стресса [16, 17]. В других исследованиях сообщалось, что CCl<sub>4</sub> ухудшает функцию митохондрий, усиливая окислительный стресс, ускоряя фиброз печени и ухудшая регенерацию печени [18]. Мы предположили, что ОМУ защищает от повреждения печени, вызванного CCl<sub>4</sub>. В настоящем исследовании была создана животная модель фиброза печени путем подкожной инъекции CCl<sub>4</sub>. Были оценены эффекты ОМУ на повреждение ткани печени, включая изменения окислительного стресса. Следовательно, лечение ОМУ ослабляло

повреждение печени, вызванное CCl<sub>4</sub>, у крыс. Алкогольная болезнь печени, характеризующаяся накоплением нейтральных липидов и нарушением метаболизма липидов, предшествующих дисфункции печени и гепатиту, относится к наиболее распространенным заболеваниям печени во всем мире. Фиброз печени является глобальной проблемой здравоохранения, и все больше доказательств того, что окислительный стресс играет ключевую роль в фиброгенезе [19]. Механизмы, лежащие в основе фиброза печени, до сих пор не выяснены; однако предполагается, что окислительный стресс способствует развитию фиброза печени. Сообщалось о роли окислительного стресса в развитии нескольких хронических заболеваний, включая хроническое заболевание печени, через повышенную выработку активных форм кислорода (АФК), которые повреждают различные органы, включая печень [20].

Ограничения исследования. Ограничения исследования заключаются в анализе патологических изменений в организме лабораторных животных на ранних этапах острого воздействия изучаемых токсикантов. Для дальнейшего суждения о механизмах токсического влияния изучаемых веществ и возможности его профилактической коррекции необходимо проведение исследований на более длительных сроках воздействия. В перспективе для дальнейшего изучения данного вопроса также рассматривается вариант с другими дозировками гепатотоксикантов.

## Заключение

В результате проведенного исследования найдены маркеры клинического течения, прогноза и исходов токсического гепатита, что позволяет определить ранние донозологические критерии его диагностики. В дальнейшем эти данные позволяют

определять тяжесть заболевания на стадии раннего молекулярного ответа, когда еще не развилась активная клиническая симптоматика, что дает возможность назначать таргетную терапию и корректировать тактику лечения.

## Литература | References

- Opitz C. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*. 2011;478:197–203. doi: 10.1038/nature10491.
  - You M., Arteel G. E. Effect of ethanol on lipid metabolism. *Hepatology*. 2019;70:237–248. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.037.
  - Ding W. Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and steatosis in mice. *Gastroenterology*. 2010;139:1740–1752. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.041.
  - Tang D., Wang F., Tang J., Mao A., Liao S., Wang Q. Fedde extracts attenuated CCl<sub>4</sub>-induced acute liver damage in mice through increasing anti-oxidative enzyme activity to improve mitochondrial function. *Biomed Pharmacother*. 2017;85:763–771. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.097.
  - Navarro V., Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:731–739. doi: 10.1056/NEJMra052270.
  - Shen B., Chen H., Shen C., Xu P., Li J., Shen G., et al. Hepatoprotective effects of lignans extract from *Herpetospermum caudigerum* against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in mice. *Ethnopharmacol*. 2015;164:46–52. doi: 10.1016/j.jep.2015.01.044.
  - Khiati S., Baechler S., Factor V., Zhang H., Huang S., Rosa I., et al. Lack of mitochondrial topoisomerase I (TOP1mt) impairs liver regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112:11282–11287. doi: 10.1073/pnas.1511016112.
  - Zhao Y., Wang Z., Feng D., Zhao H., Lin M., Hu Y., et al. P66Shc contributes to liver fibrosis through the regulation of mitochondrial reactive oxygen species. *Theranostics*. 2019;9:1510–1522. doi: 10.7150/thno.29620.
  - Oleshchuk O., Ivankiv Y., Falfushynska H., Mudra A., Lisnychuk N. Hepatoprotective effect of melatonin in toxic liver injury in rats. *Medicina*. 2019;55:304. doi: 10.3390/medicina55060304.
  - Wu Y., Chen K., Lin W. C. Effect of Ganoderma tsugae on chronically carbon tetrachloride-intoxicated rats. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2004;32:841–850.
  - Tan Y., Li Y., Zhou F., Guo J., Wang T., Shi Y., et al. Administration of a mixture of triterpenoids from yeyachun and phenolic acids from danshen ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by the regulation of intestinal flora. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2020;143:165–175. doi: 10.1016/j.jphs.2020.04.007.
  - Buffler M., Becker C., Windisch W., Schümann K. Inflammation neither increases hepatic hepcidin nor affects intestinal (59) Fe-absorption in two murine models of bowel inflammation, hemizygous TNF ( $\Delta$ ARE/+) and homozygous IL-10 (–/–) mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;32:162–167. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.003.
  - Samuel D., Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Medicine*. 2018;16(1):113. doi: 10.1186/s12916-018-1110-y.
  - Manthey J., Shield K., Rylett M., Hasan O., Probst C., Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *The Lancet*. 2019;393(10190):2493–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
  - Harjumäki R., Pridgeon C., Ingelman-Sundberg M. CYP2E1 in alcoholic and non-alcoholic liver injury. Roles of ROS, reactive intermediates and lipid overload. *International journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8221. doi: 10.3390/ijms22158221.
  - Burra P., Zanetto A., Germani G. Liver transplantation for alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Cancers*. 2018;10(2):46. doi: 10.3390/cancers10020046.
  - Mathurin P., Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1):38–46. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.006.
  - Taylor S., Miloh T. Adolescent alcoholic liver disease. *Clinics in Liver Disease*. 2019;23(1):51–54. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.003.
  - Leung T., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2013;58(2):395–398. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.018.
  - Kasper P., Tacke F., Steffen H-M, Michels G. Hepatic dysfunction in sepsis. *Med Klin Intensivmed*. 2020;115(7):609–619. doi: 10.1007/s00063-020-00707-x.
  - Repina E. F., Karimov D. O., Timasheva G. V., Bajgildin S. S., Xusnutdinova N. Yu. et al. Correction of liver lesions with oxymethyluracil against the background of the toxic effects of a high dose of carbon tetrachloride. *Occupational medicine and human ecology*. 2020;3(23):87–100. (In Russ.)
- Репина Э. Ф., Каримов Д. О., Тимашева Г. В., Байгильдин С. С., Хуснутдинова Н. Ю. и др. Коррекция повреждений печени оксиметилурацилом на ранних сроках после токсического воздействия высоких доз тетрахлорметана. *Медицина труда и экология человека*. 2020;3 (23):87–100.