

УДК 616.3, [615.244+615.256.4]:547.461.3:616.36-002+616-092.9
DOI: 10.15587/2519-8025.2024.320788

ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ПОХІДНОГО ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ В УМОВАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ

А. Ю. Морозюк, М. Я. Кудря, Н. В. Мельниківська, Н. В. Устенко,
Ю. Б. Лар'яновська

The aim of the study is to evaluate the effect of a new combined remedy based on dicarboxylic acid and a selenium-containing compound on the functional and metabolic state of the liver in conditions of prolonged paracetamol-induced hepatitis.

Materials and methods The study was conducted on outbred white rats weighing 200–250 g in compliance with all principles of ethical treatment of animals. Drug-induced liver injury was modeled by oral administration of paracetamol per os for four weeks at a dose of 600 mg per kg body weight. Animals were divided into groups: I - control, which was injected with a solvent (2 % starch solution); II - rats with paracetamol-induced hepatitis; III - rats with hepatitis, which received a new agent based on a dicarboxylic acid derivative and a selenium-containing compound at a dose of 32 mg/kg b.w. Verification of functional and metabolic disorders of the liver was carried out using biochemical methods and histological examination of the liver tissue.

Results Significant changes in the activity of hepatic enzymes in animals from the induced hepatitis group compared to intact control animals, increased levels of sialic acids in the blood serum and liver, etc. were recorded. Structural changes in the liver tissue of animals with induced hepatitis were also observed compared to intact control animals. The use of the new remedy led to the normalization of the indicators.

Conclusions. In the conditions of paracetamol-induced hepatitis, changes in biochemical parameters in the blood serum and liver homogenate were observed, indicating the development of autoimmune processes in the body. Correction with the new remedy led to the restoration of liver enzyme activity and a decrease in the content of sialic acids in the blood serum and liver homogenate of experimental animals. The new combined remedy based on a dicarboxylic acid derivative and a selenium-containing compound is effective and promising as a potential drug for the correction of liver disorders in the setting of drug-induced hepatitis

Keywords: liver damage, drug-induced hepatitis, paracetamol, enzyme activity, sialic acids, histological examination

How to cite:

Morozyuk, A., Kudrya, M., Melnikovskaya, N., Ustenko, N., Laryanovska, Y. (2024). Effectiveness of a new combined remedy based on a derivative of dicarboxylic acid in conditions of drug-induced hepatitis. ScienceRise: Biological Science, 2 (39), 00-00. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.320788>

© The Author(s) 2024

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license hydrate

1. Вступ

Печінка – це орган з плеiotропними функціями, що відіграє фундаментальну роль в багатьох метаболічних процесах. Сталій зв'язок між печінкою та іншими органами забезпечує стабільність функціонування організму, але будь-яке ураження печінки неминує викликає розлади і в інших системах. Саме тому печінка є дуже уразливим органом, мішенню для багатьох біологічно активних речовин. Значною проблемою в наш час стає розвиток так званого медикаментозного ураження печінки (*drug-induced liver injury* (DILI) тобто клінічного синдрому, викликаного впливом на печінку лікарських засобів. Медикаментозне ураження печінки займає значне місце серед уражень печінки в клінічній практиці. Зокрема, в США навіть існує окрема організація, яка відстежує саме випадки лікарського ураження печінки серед за-

гальної кількості хворих з печінковою недостатністю [1, 2]. За даними їхніх досліджень на сьогодні в США медикаментозне ушкодження це друга за розповсюдженістю причина розвитку ураження печінки. При цьому найчастіше порушення функцій печінки були викликані не лікуванням важких розладів, а безконтрольним вживанням лікарських препаратів, серед яких найчастіше зустрічався парацетамол або лікарські препарати на його основі. Парацетамол також відомий як ацетамінофен, є поширеним безрецептурним жарознижуючим та знеболюючим засобом, який має відомий гепатотоксичний ефект, що може проявитися навіть при одноразовому перевищенні терапевтичної дози, яка за даними різних експертів може складати від 2000 до 4000 мг на добу.

В Україні не існує окремої статистики щодо розповсюдженості саме медикаментозного ураження

печінки, проте парацетамол є найбільш популярним лікарським засобом, відпускається без рецепту і входить до складу багатьох комбінованих лікарських препаратів. Ситуація значно ускладнюється в умовах військового стану, оскільки для значної кількості переміщених осіб наразі неможливо отримати своєчасну консультацію лікаря і тому використання парацетамолу або інших ліків на його основі лишається для багатьох єдиною можливістю полегшити симптоми хвороби. Це посилює вірогідність того, що в найближчі часи українці можуть стикнутися з поширеністю печінкових розладів медикаментозного походження. Існують численні дослідження, що доводять залежність ступеня ураження печінки від дози отриманого парацетамолу [3]. Гепатотоксичний ефект може посилитися на тлі зловживання алкоголем, голодування та кетозу, супутніх інфекцій, стресу.

Гепатоцити метаболізують парацетамол за допомогою мікосомального цитохрому P450 (CYP450). Цей шлях метаболізму за допомогою CYP450, зокрема цитохрому P450 2E1 (CYP2E1), продукує активні форми кисню, які спочатку вважалися основною причиною пошкодження печінки при передозуванні парацетамолу. Проте нещодавні дослідження показали, що головним джерелом вільних радикалів та оксидативного стресу, що спричиняють гепатотоксичність парацетамолу, є мітохондріальна дисфункція гепатоцитів [4]. Дисфункція мітохондрій починається з утворення білкових аддуктів між активним метаболітом парацетамолу -N-ацетил-p-бензохінон-іміном (NAPQI) та мітохондріальними білками-транспортерами електронів. Оксидативний стрес, індукований передозуванням парацетамолу, в основному пов'язаний з утворенням мітохондріального супероксиду та пероксинітриду.

Парацетамол має високу біодоступність, майже 80 % препарату всмоктується при пероральному прийомі. В осіб без ураження печінки період напіввиведення парацетамолу становить приблизно 2–3 години. При дотриманні терапевтичної дози 90 % парацетамолу розпадається на нетоксичні метаболіти шляхом сульфидування та глюкуронізації, а потім виводиться нирками. Однак при передозуванні велика кількість парацетамолу під дією CYP450 перетворюється на токсичний метаболіт NAPQI. NAPQI послідовно виводиться після того як кон'югація з глутатіоном перетворює його на нешкідливі метаболіти. Внаслідок цього активність глутатіонпероксидази знижується на 60%. В свою чергу зниження активності глутатіону в мітохондріях і клітинному цитозолі призводить до зниження метаболізму активних форм кисню та пероксиду азоту. Крім того, в умовах зниження активності глутатіонової ланки антиоксидантної системи оксидативний стрес активує відкриття пор мітохондрій, що призводить до руйнування мембранного потенціалу та зупинки синтезу АТФ.

Зрештою, це може призвести до розпаду ДНК і клітинної мембрани та індукції апоптозу [5].

На разі існуючі протоколи лікування медикаментозного ураження печінки, індукованого парацетамолом, ґрунтуються на використанні N-ацетилцистеїну, проте така терапія найбільш ефективна лише за умов ранньої діагностики ураження, в умовах розвитку

стеатозу печінки така терапія стає менш ефективною. У разі ураження печінки, ускладненого коморбідною патологією будь якого генезу, існуючі схеми лікування можуть виявитися взагалі не ефективними. Тобто, в умовах військового стану та повоєнного відновлення держави медикаментозне ураження печінки, викликане систематичним використанням парацетамолу широкими верствами населення у дозах, значно вищих за терапевтичні, може стати негативним фактором, що впливатиме на суспільне здоров'я.

Враховуючи зазначене, проблема пошуку та створення нових ефективних лікарських засобів з гепатопротекторними властивостями залишається актуальною.

Значну гепатопротекторну активність проявляє розроблений в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ «ШПЕП НАМН України») новий комбінований засіб, основною діючою речовиною якого є похідне камфornoї кислоти – 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід-дис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки, який здатний покращувати функціональний стан печінки, а також має доведену сперматостимулюючу активність. Попередні дослідження показали, що в умовах експериментального гепатиту різного генезу новий засіб може уповільнювати розвиток оксидативного та нітрозивного стресу, а також відновлювати глутатіонову ланку антиоксидантної системи [6].

Мета дослідження – оцінити вплив нового комбінованого засобу на основі дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки на функціонально-метаболічний стан печінки в умовах тривалого парацетамол-індукованого гепатиту.

2. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено протягом першої половини 2024 р.

Досліди проведено на білих безпородних щурах масою 200–250 г. відповідно до «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (CETS-123, Strasbourg, 1986)». Тварин утримували в стандартних умовах віварію, які відповідають нормам GLP, на звичайному раціоні та вільному доступу до води. Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики ДУ Інститут проблем ендокринної патології НАМН України (протокол від 28. 10. 2022 № 6).

Модель медикаментозного гепатиту відтворювали впродовж 4 тижнів шляхом перорального введення тваринам парацетамолу у дозі 600 мг/кг м.т.

Тварин розподілили на групи:

I – контроль, якому вводили розчинник (2 % розчин крохмалю);

II – щури з парацетамол-індукованим гепатитом;

III – щури з гепатитом, які для корекції патології печінки отримували новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки у дозі 32 мг/кг м.т. Дози розраховували згідно з рекомендаціями “Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry” за допомогою видового коефіцієнту в залежності від дози, рекомендованої розробником [7–9].

Корекцію доз проводили щотижня з урахуванням зміни маси тіла тварин.

Верифікацію функціонально-метаболических порушень печінки проводили за допомогою біохімічних методів, а саме: дослідження ферментативної активності (аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гама-глутамілтрансспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ)) з використанням відповідних наборів згідно з інструкцією виробника [10–12]. Визначали вміст сіалових кислот в сироватці крові як показника наявності запального процесу в організмі в цілому та в гомогенаті тканини печінки [13]. По закінченню експеримента та знеживлення тварин під легким ефірним наркозом проводили гістологічне дослідження тканини печінки контрольних та піддослідних тварин. Зразки печінки фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, занурювали у парафін. Мікромовані зрізи фарбували гематоксилином та еозином [14]. Перегляд мікропрепаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Tour View.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки в вибірці здійснювали за до

помогою критерію Шапіро-Уїлка (W). Результати представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Вірогідними вважали результати при $p \leq 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < p \leq 0,1$. [15].

3. Результати та обговорення

Отримані результати свідчили про розвиток глибокого ураження печінки під дією токсиканту. Так, зареєстровано значуще підвищення активності АлАТ та АсАТ у тварин з групи гепатит порівняно з тваринами інтактного контролю (табл. 1).

Загальновідомо, що активність амінотрансфераз є важливою діагностичною ознакою ураження паренхіми печінки. Різке підвищення рівня активності АлАТ та АсАТ зазвичай спостерігається саме в умовах гострого або хронічного отруєння парацетамолом, тож деякі автори навіть рекомендують сприймати такий характер змін активності ферментів як маркер такого ураження [16]. Також спостерігалися зміни коефіцієнта де Рітуса, який, як відомо, є важливим прогностичним критерієм для оцінювання функціонального стану печінки. Варто пам'ятати, що для гризунів, в тому числі щурів нормальним є значення коефіцієнту де Рітуса в рамках 0,6–0,8, тобто зниження показника в групі «гепатит» виходить за рамки норми та може бути ознакою серйозних порушень ферментативної функції печінки.

Таблиця 1

Ферментативна функція печінки щурів в умовах тривалого парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції новим комбінованим засобом, ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показник	n	Контроль	n	Гепатит	n	Гепатит + новий засіб
АлАТ, мккат/л	8	0,58±0,02	8	0,80±0,04 ¹⁾	8	0,58±0,04 ²⁾
АсАТ, мккат/л	8	0,32±0,01	8	1,18±0,06 ¹⁾	8	0,36±0,02 ²⁾
Коефіцієнт де Рітуса	8	0,56±0,03	8	0,50±0,02 ¹⁾	8	0,60±0,012 ²⁾
ГГТ, мккат/л	8	0,49±0,04	8	0,64±0,02 ¹⁾	8	0,45±0,03 ²⁾
ЛФ, мккат/л	8	12,17±2,2	8	6,5±1,31 ¹⁾	8	20,6±1,22 ²⁾

Примітка: ¹⁾ – відхилення значуще порівняно з контролем, ($p \leq 0,05$); ²⁾ – відхилення значуще порівняно з гепатитом, ($p \leq 0,05$)

Загальновідомо, що активність амінотрансфераз є важливою діагностичною ознакою ураження паренхіми печінки. Різке підвищення рівня активності АлАТ та АсАТ зазвичай спостерігається саме в умовах гострого або хронічного отруєння парацетамолом, тож деякі автори навіть рекомендують сприймати такий характер змін активності ферментів як маркер такого ураження [16]. Також спостерігалися зміни коефіцієнта де Рітуса, який, як відомо, є важливим прогностичним критерієм для оцінювання функціонального стану печінки. Варто пам'ятати, що для гризунів, в тому числі щурів нормальним є значення коефіцієнту де Рітуса в рамках 0,6–0,8, тобто зниження показника в групі «гепатит» виходить за рамки норми та може бути ознакою серйозних порушень ферментативної функції печінки.

При цьому зареєстровано також підвищення активності ГГТ у тварин групи «гепатит». Як відомо,

ГГТ це фермент, який каталізує перенесення гама-глутамілового залишку з гама-глутамілового пептида на іншу амінокислоту або воду в процесі гідролізу. Значне підвищення ГГТ може бути діагностичною ознакою обструктивного ураження печінки, внепечінкової обструкції жовчовивідних протоків та, як наслідок, холестази, гепатиту або цирозу. На фоні підвищення активності АлАТ, АсАТ та ГГТ зафіксовано зниження активності лужної фосфатази у піддослідних тварин. Найчастіше зниження активності ЛФ є ознакою гіпотеріоза, який може бути вторинною патологією в умовах парацетамол-індукованого гепатиту [17] або значним дефіцитом білка в організмі. Можна припустити, що таким чином на активність ферменту впливає порушення білоксинтетичної функції печінки.

В ході дослідження виявлено значуще підвищення рівня сіалових кислот в сироватці крові у тварин групи «гепатит» у порівнянні з тваринами інтактного контролю (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст сіалових кислот в сироватці крові та гомогенаті печінки щурів в умовах тривалого парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції новим засобом, ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показник	n	Контроль	n	Гепатит	n	Гепатит + новий засіб
Сіалові к-ти, сироватка крові, ммоль/л	7	1,65±0,3	7	2,28±0,21 ¹⁾	7	2,07±0,32 ²⁾
Сіалові к-ти, гомогенат печінки, ммоль/л	7	0,74±0,2	7	1,52±0,21 ¹⁾	7	0,96±0,092 ²⁾

Примітка: ¹⁾ – відхилення значуще порівняно з контролем, ($p \leq 0,05$); ²⁾ – відхилення значуще порівняно з гепатитом, ($p \leq 0,05$)

Як відомо, сіалові кислоти це прозапальний маркер, одна зі складових частин неспецифічної імунної відповіді організму на запалення різного походження. Також сіалові кислоти є важливою структурною частиною гліколіпідів та глікопротеїдів у клітинах тварин та людини. Саме наявність сіалових кислот на кінцевих частинах глікопротеїдів тварин забезпечує їх вільну циркуляцію в крові. Також сіалові кислоти у великій кількості містяться в мембранах клітин різних органів, значною мірою обумовлюючи їх властивості, в тому числі і чутливість до антигенів різної природи. Підвищення рівня сіалових кислот в крові може свідчити про частковий розпад тканини печінки в умовах парацетамол-індукованого гепатиту. Це може бути обумовлено як дегенеративними змінами тканин внутрішнього середовища, так і заміщенням безпосередньо гепатоцитів жировою тканиною. Про ці тенденції свідчить також і підвищення рівня вільних сіалових кислот безпосередньо в гомогенаті печінки.

При гістологічному дослідженні печінки інтактних (контрольних) та піддослідних тварин встановлено, що у щурів контрольної групи печінка мала типову для даного виду тварин будову (рис. 1).

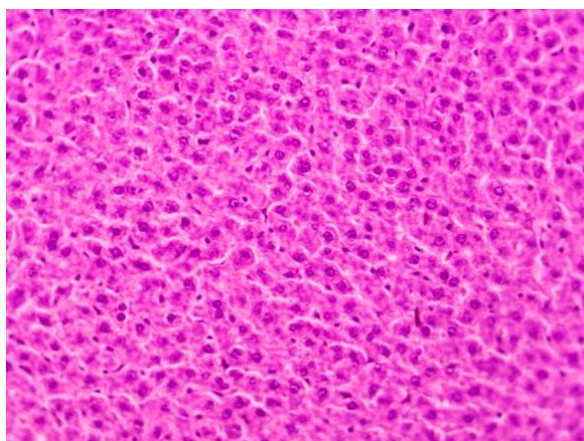
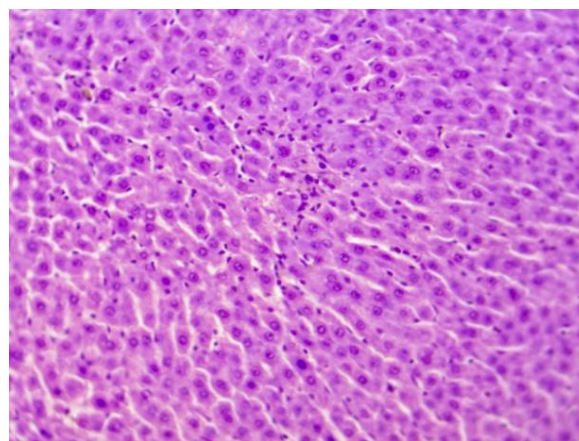


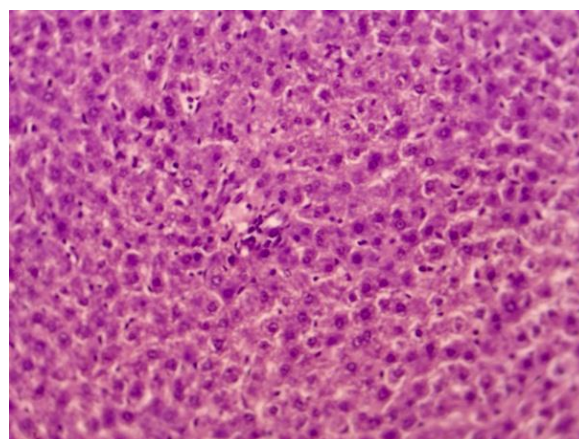
Рис. 1. Печінка інтактного щура – радіальна спрямованість печінкових балочок не змінена, синусоїдальні гемокапіляри звичайні ($\times 200$). Гематоксилін-еозин

В групі тварин з парацетамол-індукованим гепатитом на мікропрепаратах печінки виявлено дуже дрібні ділянки з літичними змінами гепатоцитів, втратою структури клітин. У деяких перипортальних

зонах часточок візуалізувалася дрібна вакуолізація цитоплазми клітин. Відмічено деякі зміни внутрішньої гемодинаміки. Перипортально спостерігали виразну круглоклітинну інфільтрацію, клітини Купфера активовані. В поодиноких випадках простежено проліферацію дуктул та дуктулярного епітелію, що може бути ознакою розвитку внутрішньопечінкового холестазу (рис. 2, 3).



а

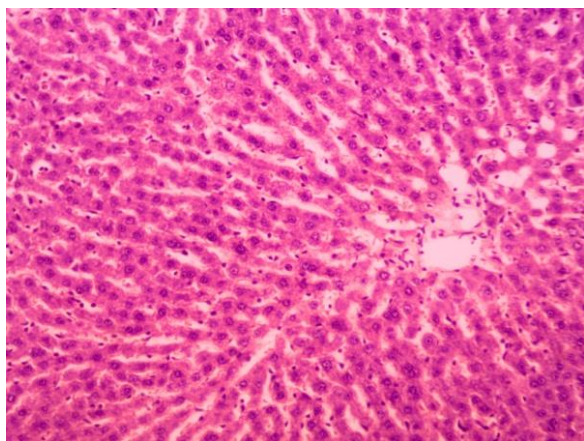


б

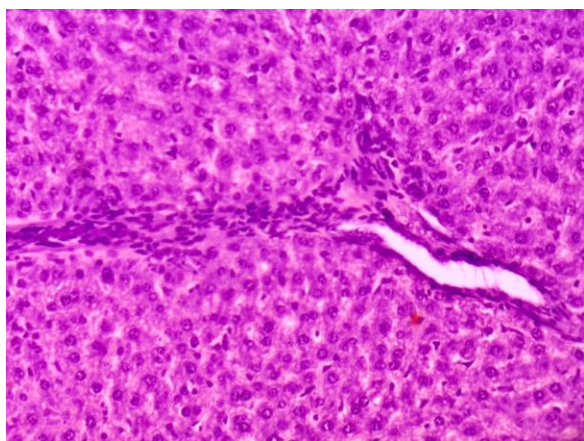
Рис. 2. Печінка щура після тривалого введення парацетамолу:

а – дрібновогнищеве збільшення лімфоцитарної насиченості синусоїдальних гемокапілярів;

б – дрібнокрапельна вакуолізація цитоплазми перипортальних гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. $\times 250$



а



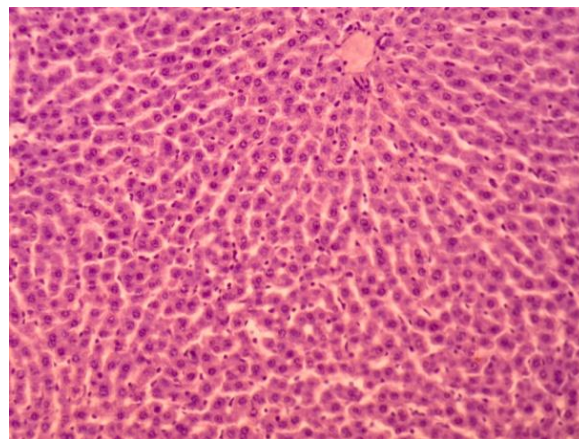
б

Рис. 3. Печінка щура після тривалого введення парацетамолу: *а* – розширення центральних вен та прилеглих до них синусоїдальних гемокапілярів. Еритроцити у просвіті капілярів ($\times 200$); *б* – круглоклітинна інфільтрація у зоні портального тракта ($\times 250$). Гематоксилін-еозин

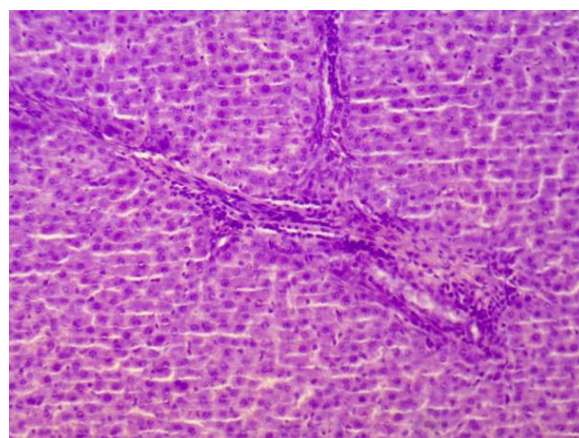
Використання нового засобу для корекції патології призвело до зниження активності АЛАТ та АсАТ та ГГТ майже до рівня інтактного контролю, що свідчить про нормалізацію ферментативної активності печінки та жовчовивідних шляхів. Слід відмітити, що рівень ЛФ у тварин з групи гепатит+новий засіб значно перевищує показники групи інтактного контролю, проте не виходить за рамки видової та вікової норми для безпородних щурів-самців (Табл. 1).

В умовах корекції патології печінки новим засобом на основі дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки спостерігали значуще зниження рівня вільних сіалових кислот як в гомогенаті тканини, так і в сироватці крові. Це може бути ознакою уповільнення запальних процесів під впливом нового засобу, призупинення розпаду паренхіми печінки та зменшення кількості уражених гепатоцитів. Такі висновки підтверджує і гістологічне дослідження. Так, застосування нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки для корекції порушень функції печінки, викликаних дією парацетамолу, призвело до помітного відновлення мікроструктури органу. Зокрема, спостерігали покращення внутрішньої гемодинамики, а саме центра-

льної збиральної вени, синусоїдальні гемокапіляри були звичайного вигляду, вміст лімфоїдних клітин у просвіті капілярів не збільшено. Не простежувалися дрібні зони літичних змін гепатоцитів, відсутня дрібнокрапельна вакуолізація цитоплазми клітин. Однак, в поодиноких портальних трактах спостерігали проліферацію дуктул і дуктулярного епітелію, круглотканинну інфільтрацію частини портальних трактів (рис. 4).



а



б

Рис. 4. Печінка щура після корекції дії парацетамолу новим засобом: *а* – нормальний стан печінкової паренхіми; *б* – проліферація дуктул і дуктулярного епітелію, круглоклітинна інфільтрація зони портального тракта. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

Отже, проведені дослідження і отримані дані свідчать, що медикаментозне ушкодження печінки супроводжується порушенням метаболічної активності та змінами гістоструктури печінки. Застосування нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки сприяє покращенню функціонального і морфологічного стану печінки.

Обмеження дослідження. Можливість проведення досліджень обмежена соціально-політичним станом в країні, відсутністю методологічних можливостей для широкого дослідження антиоксидантної системи піддослідних тварин та відстеження рівня активності глутатіонпероксидази в динаміці. Також відсутня технічна можливість відстежувати стан та активність мітохондрій в печінці піддослідних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Новий засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки є перспективним для подальшого дослідження та проведення клінічних досліджень, оскільки проявляє значну ефективність при корекції коморбідних патологій, здатен підвищувати комплаєнтність пацієнта, безпечний при тривалому використанні.

5. Висновки

1. В умовах експериментального парацетамол-індукованого гепатиту спостерігалися значні зміни ферментативної активності печінки, зростання рівня вільних сіалових кислот в сироватці крові та гомогенаті печінки, що свідчить про розвиток аутоімунних процесів в організмі. При гістологічному дослідженні печінки зафіксовано порушення внутрішньої гемодинамики, дрібнокрапельну гідропічну дистрофію клітин у перипортальних зонах, запальну круглоклітинну інфільтрацію портальних трактів та ознаки розвитку внутрішньопечінкового холестазу.

2. Корекція новим засобом на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки призвела до відновлення активності печінкових ферментів та зниження вмісту сіалових кислот як в сироватці крові, так і в гомогенаті печінки піддослідних тварин. Гістологічними дослідженнями підтверджено нормалізацію внутрішньої гемодинамики, відсутність дріб-

новогнищевих літичних змін гепатоцитів та гідропічної дистрофії клітин.

3 Новий комбінований засіб на основі похідного дикарбонової кислоти та селеновмісної сполуки є ефективним і перспективним в якості потенційного лікарського засобу для корекції функціонально-метаболічних та мікроструктурних порушень печінки в умовах медикаментозного гепатиту.

Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфліктів щодо даного дослідження, в тому числі фінансового, особистого характеру, авторства чи іншого характеру, що могли би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Доступність даних

Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

Література

1. Rotundo, L., Pyrsopoulos, N. (2020). Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World Journal of Hepatology*, 12 (4), 125–136. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.125>
2. Reuben, A., Koch, D. G., Lee, W. M. (2010). Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*, 52 (6), 2065–2076. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>
3. Watkins, P. B., Kaplowitz, N., Slattery, J. T., Colanese, C. R., Colucci, S. V., Stewart, P. W., Harris, S. C. (2006). Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296 (1), 87–93. <https://doi.org/10.1001/jama.296.1.87>
4. Mooli, R. G. R., Mukhi, D., Ramakrishnan, S. K. (2022). Oxidative Stress and Redox Signaling in the Pathophysiology of Liver Diseases. *Comprehensive Physiology*, 12 (2), 3167–3192. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200021>
5. Allaire, M., Rautou, P.-E., Codogno, P., Lotersztajn, S. (2019). Autophagy in liver diseases: Time for translation? *Journal of Hepatology*, 70 (5), 985–998. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.026>
6. Кудря, М. Я., Мельниківська, Н. В., Устенко, Н. В. та ін. (2015). Гепатопротекторна активність стимулятора сперматогенеза – катіазину за умов експериментальної парацетамол-індукованої патології печінки. *Проблеми ендокринної патології*, 4, 53–60.
7. Стефанов, А. В. (Ред.) (2002). Доклинические исследования лекарственных средств. Київ: Авиценна, 568.
8. Nair, A., Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7 (2), 27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
9. Яременко, Ф. Г., Свидло, І. М., Вакула, В. М. та ін. (2001). Пат. № 38/30 А UA. 3 (4,5-дигідротіазол-2-іл) амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез. МПК 7 А 61 К 31/16; СО7С 61/06; СО7Д 277/00. № 2000083139; заявл. 01.06.00; опубл. 13.05.01, Бюл. № 4, 159.
10. Інструкція до набору реактивів для визначення активності аспартат-аланінамінотрансфераз (АсТ – АлТ 120) в сироватці крові (метод Райтмана-Френкеля) (2021). Філісіт-Діагностика, 4.
11. Інструкція до набору реактивів для визначення активності гамаглутаміл-транспептидази (γ-ГГТ) у сироватці крові кінетичним методом (2021). СпайнЛаб, 4.
12. Інструкція до набору реактивів для визначення лужної фосфатази у сироватці крові кінетичним методом (2021). СпайнЛаб, 4.
13. Інструкція до набору реактивів для визначення сіалових кислот у біологічних рідинах колориметричним методом (2021). Філісіт-Діагностика, 4.
14. Kiernan, J. A. (2015). *Histological and histochemical methods: theory and practice*. Banbury: Scion Publishing, 571.
15. Атраментова, Л. А., Утевская, О. М. (2008). *Статистические методы в биологии*. Горловка: Вид-во Ліхтар, 248.
16. Herndon, C. M., Dankenbring, D. M. (2014). Patient Perception and Knowledge of Acetaminophen in a Large Family Medicine Service. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 28 (2), 109–116. <https://doi.org/10.3109/15360288.2014.908993>

17. Морозюк, А. Ю., Мельниківська, Н. В., Кудря, М. Я., Устенко, Н. В., Кустова, С. П., Бойко, М. О. та ін. (2023). Коморбідна ендокринна патологія як наслідок функціонально-метаболічних порушень печінки та її корекція новим засобом. Фармакологія та лікарська токсикологія, 17 (5), 318–327. <https://doi.org/10.33250/17.04.318>

Received 30.07.2024

Received in revised form 22.08.2024

Accepted 19.09.2024

Published 30.09.2024

Анастасія Юріївна Морозюк*, Аспірант, молодший науковий співробітник, лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

Марія Яківна Кудря, кандидат біологічних наук, завідувачка лабораторії, лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

Наталя Вікторівна Мельниківська, Кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

Нонна Василівна Устенко, науковий співробітник, лабораторія токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів, Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

Юлія Борисівна Лар'яновська, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, відділ патоморфології та генетики ендокринних захворювань, Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

***Corresponding author:** Anastasia Morozyuk, e-mail: essirejn@gmail.com