

Читать
онлайнRead
online

Гизатуллина А.А.¹, Каримов Д.О.^{1,2}, Якупова Т.Г.¹, Рябова Ю.В.¹, Валова Я.В.¹,
Кудояров Э.Р.¹, Смолянкин Д.А.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹

Гепатотоксичность парацетамола на фоне хронического стресса: морфология и активность генов антиоксидантной системы у крыс

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

²ФГБУН «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Исследование посвящено изучению влияния хронического стресса на гепатотоксическое действие парацетамола. Парацетамол, широко используемый как анальгетик и антипиретик, при передозировке может оказать токсическое воздействие на печень, связанное с образованием активных форм кислорода и развитием окислительного стресса. Антиоксидантные механизмы защиты организма включают ключевые гены, такие как *Ntfx1*, *Sod1* и *Nqo1*, которые регулируют окислительно-восстановительный баланс. Хронический стресс снижает уровень глутатиона, что усиливает уязвимость печени к токсическим воздействиям.

Цель работы — оценка токсичности парацетамола при одновременном воздействии хронического стресса для разработки новых профилактических подходов.

Материалы и методы. Эксперимент проведён на белых аутбредных крысах (четыре группы, по шесть самцов и шесть самок в каждой), которым вводили парацетамол (1000 мг/кг) и моделировали хронический стресс. Проведены морфологические, биохимические и генетические исследования, определён весовой коэффициент печени.

Результаты. У самцов весовой коэффициент печени варьировался: минимальное значение (25,02) зафиксировано в группе «Стресс», максимальное (32,27) — в контрольной группе ($p = 0,001$). У самок в группе «Стресс» он составил 34,77, что ниже по сравнению с группами «Парацетамол» (39,21; $p = 0,017$) и «Парацетамол + Стресс» (39,24; $p = 0,026$). Гистоморфологический анализ выявил признаки некроза и воспаления при сочетанном воздействии. Генетический анализ показал увеличение экспрессии гена *Sod1* у самцов в группе «Стресс» ($p = 0,001$) и наивысший уровень *Nqo1* в группе с сочетанным воздействием факторов. Биохимические изменения выражались в снижении уровней АСТ и АЛТ при одновременном воздействии на животных стресса и парацетамола.

Ограничения исследования. Для эксперимента были использованы лабораторные животные одного биологического вида, токсикант применяли только в одной концентрации.

Заключение. Полученные результаты показали необходимость дальнейшего изучения взаимодействия хронического стресса и токсических факторов для разработки профилактических мер.

Ключевые слова: парацетамол; хронический стресс; гены оксидативного стресса; биохимия; морфология; печень; весовой коэффициент печени; крысы

Соблюдение этических стандартов. Протокол заседания биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» № 01-02 от 08.02.2024 г. Животные на протяжении всего исследования находились в стандартных условиях с двенадцатичасовым искусственным освещением в дневное время, уровнем влажности 30–70% и температурой воздуха плюс 20–25 °C. Манипуляции с животными проводили в полном соответствии с нормативными документами, в том числе с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986).

Для цитирования: Гизатуллина А.А., Каримов Д.О., Якупова Т.Г., Рябова Ю.В., Валова Я.В., Кудояров Э.Р., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю. Гепатотоксичность парацетамола на фоне хронического стресса: морфология и активность генов антиоксидантной системы у крыс. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(5): 655–6629. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-655-662> <https://elibrary.ru/eqatnx>

Для корреспонденции: Гизатуллина Алина Анваровна, e-mail: alinagisa@yandex.ru

Участие авторов: Гизатуллина А.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Якупова Т.Г., Рябова Ю.В., Кудояров Э.Р., Хуснутдинова Н.Ю. — сбор и обработка материала; Валова Я.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Смолянкин Д.А. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», тема 6.9.1.2 «Изучение воздействия химического производственного фактора в условиях хронического стресса» № НИОКТР И124021200153–3.

Поступила: 30.01.2025 / Поступила после доработки: 05.03.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликована: 27.06.2025

Alina A. Gizatullina¹, Denis O. Karimov^{1,2}, Tatyana G. Yakupova¹, Yuliya V. Ryabova¹, Yana V. Valova¹, Eldar R. Kudoyarov¹, Denis A. Smolyankin¹, Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹

Paracetamol hepatotoxicity against the background of chronic stress: morphology and antioxidant gene activity in rats

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The study is devoted to the investigation of the effect of chronic stress on the toxic effect of paracetamol on the liver in rats. Paracetamol, widely used as an analgesic and antipyretic, can cause hepatotoxicity associated with the formation of reactive oxygen species and the development of oxidative stress when overdosed. Antioxidant mechanisms of the body's defense include key genes such as *Hmxo1*, *Sod1*, and *Nqo1*, which regulate the redox balance. Chronic stress reduces glutathione levels, which increases the vulnerability of the liver to toxic effects.

The purpose of the work is to assess the toxicity of paracetamol in rats under the influence of chronic stress to develop new preventive approaches.

Materials and methods. The experiment involved four groups of white outbred rats (6 males and 6 females), which were administered paracetamol (1000 mg/kg) and modelled chronic stress.

Results. Morphological, biochemical, and genetic analyses were performed, and the liver weight coefficient was detected. In males, the liver weight coefficient varied: the minimum value (25.02) was recorded in the Stress group, the maximum (32.27) in the control group ($p=0.001$). In females in the «Stress» group, it was 34.77, which is lower compared to the «Paracetamol» (39.21; $p=0.017$) and «Paracetamol+Stress» (39.24; $p=0.026$) groups. Histomorphological analysis revealed signs of necrosis and inflammation with combined exposure. Genetic analysis showed an increase in *Sod1* gene expression in males in the «Stress» group ($p=0.001$) and the highest *Nqo1* level in the group with combined exposure to factors. Biochemical changes included decreased AST and ALT levels under stress and paracetamol.

Limitations. For the experiment, laboratory animals of one biological species were used, and the toxicant was used in the only one concentration.

Conclusion. The obtained results highlight the need for further study of the interaction of chronic stress and toxic factors for the development of preventive measures.

Keywords: paracetamol; chronic stress; oxidative stress genes; biochemistry; morphology; liver; liver weight coefficient; rats

Compliance with ethical standards. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (Approval No. 01-02 from 08.02.2024). Throughout the study, the animals were kept in standard conditions with 12-hour artificial lighting during the daytime, a relatively constant level of humidity (30–70%) and an air temperature of 20–25 °C. All animal manipulations were carried out in strict compliance with the rules prescribed in the basic regulatory documents, including the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals.

For citation: Gizatullina A.A., Karimov D.O., Yakupova T.G., Ryabova Yu.V., Valova Ya.V., Kudoyarov E.R., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu. Paracetamol hepatotoxicity against the background of chronic stress: morphology and activity of antioxidant system genes in rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(5): 655–662. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-655-662> <https://elibrary.ru/eqatnx> (In Russ.)

For correspondence: Alina A. Gizatullina, e-mail: alinagisa@yandex.ru

Contribution: Gizatullina A.A. — study concept and design, collection and processing of material, statistical processing, writing the text; Karimov D.O. — study concept and design, statistical processing; Yakupova T.G., Ryabova Yu.V., Kudoyarov E.R., Khusnutdinova N.Yu. — collection and processing of material; Valova Ya.V. — collection and processing of material, statistical processing; Smolyankin D.A. — editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. Industry research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing (Rospotrebnadzor) for 2021–2025 “Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological welfare, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia”, on the topic: 6.9.1.2 “Study of the impact of chemical production factors under conditions of chronic stress” No. NIOKTR I124021200153-3.

Received: January 30, 2025 / Revised: March 5, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: June 27, 2025

Введение

Парацетамол — один из широко применяемых во всём мире анальгетиков и антипиретиков [1, 2], при этом его передозировка может оказывать тяжёлое токсическое воздействие на печень, связанное с образованием активных форм кислорода и последующим окислительным стрессом [3, 4]. В основе этих токсических эффектов лежит образование активных метаболитов, таких как N-ацетил-п-бензохинонимин, способных вызывать окислительный стресс и повреждение клеток печени [5]. Антиоксидантная система играет критически важную роль в защите клеток от повреждения, вызываемого активными формами кислорода. Регулируют уровень окислительных веществ и защищают клетки от повреждений ключевые гены, участвующие в этом процессе: гемоксигеназа-1 (*Hmxo1*), супероксиддисмутаза (*Sod1*) и НАДФН-хиноноксидоредуктаза 1 (*Nqo1*) [6, 7]. Хронический стресс негативно сказывается на здоровье: могут быть нарушены функции печени, изменена активность окислительных и воспалительных

процессов. Исследования показывают влияние стресса на снижение уровня глутатиона — ключевого антиоксиданта в печени, что повышает восприимчивость к токсическим воздействиям [8].

Важность изучения влияния хронического стресса на токсичность парацетамола возрастает с учётом растущего числа случаев состояний гепатотоксичности в клинической практике. Понимание морфологических преобразований в ткани печени, а также изменений активности генов антиоксидантной системы у крыс при одновременном воздействии парацетамола и хронического стресса может открыть перспективы для разработки методов профилактики и лечения токсических поражений печени. По данным научной литературы, поступление парацетамола в организм человека в дозе 150–200 мг/кг массы тела (м. т.) может стать причиной отравления, тогда как у крыс подобные гепатотоксические эффекты вызываются вкратно больших дозировках — до 1500 мг/кг м. т. [9].

Цель исследования — оценить гепатотоксичность парацетамола на фоне хронического стресса у крыс.

Таблица 1 / Table 1

Дизайн исследования

Study design

Группа (число самцов + число самок) Group number (number of males + number of females)	Тип воздействия Type of impact	Доза вводимого вещества Dose of the administered substance
«Отрицательный контроль» / «Negative Control» (6 + 6)	Отрицательный контроль Negative control	—
«Стресс» / «Stress» (6 + 6)	Хронический стресс Chronic stress	—
«Парацетамол» / «Paracetamol» (6 + 6)	Парацетамол Paracetamol	1000 мг/кг м. т. (100 мг/см ³) 1000 mg/kg body weight (100 mg/cm ³)
«Парацетамол + стресс» / «Paracetamol + Stress» (6 + 6)	Парацетамол + Хронический стресс Paracetamol + Chronic stress	1000 мг/кг м. т. (100 мг/см ³) 1000 mg/kg body weight (100 mg/cm ³)

Материалы и методы

Для эксперимента были отобраны четыре группы белых аутбредных крыс: шесть самцов и шесть самок в каждой, средняя масса тела 200–205 г (табл. 1).

Животным из групп «Парацетамол» и «Парацетамол + Стресс» один раз в день вводили внутривенно с помощью зонда парацетамол в виде водного раствора. Дозировка препарата — 1000 мг/кг м. т. (100 мг/см³). Животные из групп «Отрицательный контроль» и «Стресс» по той же схеме получали перорально эквивалентный объем дистиллированной воды без примесей.

Модель хронического стресса для групп «Стресс» и «Парацетамол + Стресс» была сконструирована по аналогии с моделью, применяемой в зарубежных исследованиях, в которой животных подвергали еженедельному сочетанию следующих стрессовых факторов: ограничение передвижения, ограничение в еде и воде, социальная изоляция, освещение комнаты с животными в ночное время, шумовое воздействие [10]. Каждые 24 ч применяли не более двух стрессовых факторов, примерная схема стрессовой модели представлена в табл. 2.

Социальная изоляция обеспечивалась помещением крыс по одной в одиночные клетки с прозрачными стенами и дном, со свободным постоянным доступом к воде и пище. Имобилизацию проводили с использованием специализированных камер со свободным доступом к воздуху, которые во время воздействия располагались на ровной горизонтальной поверхности. Шумовое воздействие осуществлялось посредством размещения клеток с экспериментальными животными в помещении с источником звука 80–85 дБ. Для светового воздействия крыс из соответствующих экспериментальных групп помещали в комнату с постоянным освещением на всю ночь. Во время пищевой и питьевой депривации кормушку и поилку вынимали из клеток на необходимое время.

Экспериментальные животные всех групп (вне описанных выше стрессовых воздействий) содержали в стандартных условиях вивария с постоянной температурой плюс 25 °С, влажностью 30–70%, 12-часовым искусственным освеще-

нием (с 08:00 до 20:00). При работе с животными исследователи опирались на базовые нормативные документы: ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»; рекомендации комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздраве России; рекомендации ВОЗ; рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

В эксперименте применяли стандартные методы сбора и анализа материала. После декапитации кровь и печень животных, предварительно взвешенные на электронных лабораторных весах HR-120 (A&D Co.Ltd., Япония) для определения весового коэффициента, направляли на биохимическое, морфологическое и генетическое исследование.

Активность печеночных маркеров в сыворотке крови определяли с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) в соответствии с инструкциями производителя. Оценивали уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), триглицеридов и холестерина.

Фрагмент печени для морфологической оценки фиксировали в 10%-м формалине на фосфатном буфере, после чего выполняли стандартную процедуру гистологической проводки и заливали в парафиновые блоки. На микротоме Leica (Германия) были получены срезы тканей толщиной от 5 до 7 мкм, которые затем окрашивали гематоксилин-эозином. Для микроскопического анализа использовали систему визуализации Celena X (Южная Корея) с окуляром 10× и объективом 20×.

Для генетического анализа из другого фрагмента печени, предварительно обработанного лизирующим раствором (тризол, Extract RNA) и замороженного в жидком азоте, выделяли РНК с помощью коммерческого набора ExtractRNA фирмы Evrogen (Москва, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Для оценки активности исследуемых генов *Hmox*, *Nqo*, *Sod* методом ПЦР в режиме реального времени были подобраны пары праймеров (1 мМ) и условия для

Таблица 2 / Table 2

Схема воздействия стрессоров

Scheme of the impact of stressors

Понедельник Monday	Вторник Tuesday	Среда Wednesday	Четверг Thursday	Пятница Friday
Социальная изоляция (1,5 ч) Отсутствие корма (24 ч) Social isolation (1,5 hours) No food (24 hours)	Имобилизация (30–60 мин) Immobilization (30–60 min)	Социальная изоляция (20 ч) Social Isolation (20 hours)	Шум (2 ч) Освещение комнаты в ночное время (12 ч) Noise (2 hours) Room lighting at night (12 hours)	Отсутствие воды (24 ч) No water (24 hours)

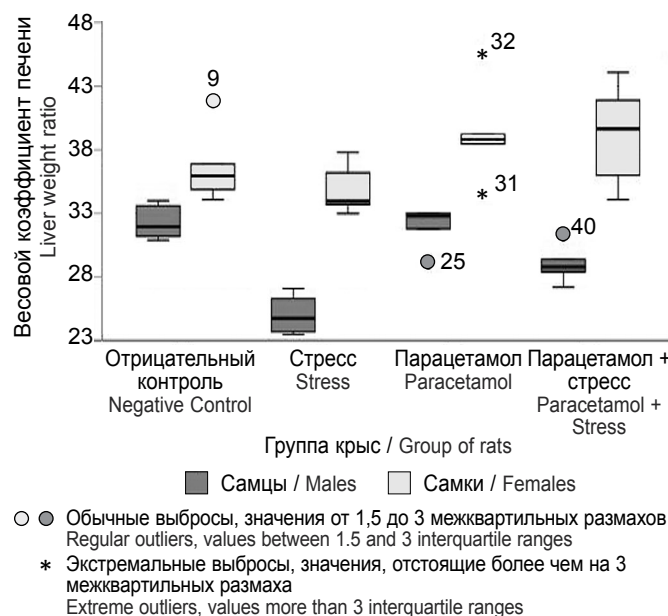


Рис. 1. Распределение и средние значения показателя «Весовой коэффициент печени» у самцов и самок крыс.

Fig. 1. Distribution and mean values of the "Liver weight coefficient" indicator in males and females rats.

их работы (температура отжига плюс 59 °C, 45 с, 39 циклов). Для приготовления смеси объёмом 12,5 мкл использовали 8,82 мкл деионизированной воды, 1,3 мкл 10× буфера, по 0,8 мкл праймеров, 0,5 мкл dNTP (0,2 мМ), 0,1 мкл SybrGreen, 0,2 мкл DMSO, 0,18 мкл Tag-полимеразы, по 2,5 мкл кДНК образца (100 нг). В качестве референтного гена для стандартизации полученных результатов использовали ген белка «домашнего хозяйства» *Gapdh*. Оценку полученных результатов проводили с использованием метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [11].

Для статистической обработки полученных результатов применяли метод бутстреп (Bootstrap), основанный на многократной генерации выборок методом Монте-Карло, в среде Jupyter Notebook с применением языка программирования Python версии 3.11. В результате проведённого анализа были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения для каждой группы, а также скорректированы уровни статистической значимости (p -adj) с использованием метода Холма – Бонферрони. Все результаты с уровнем значимости $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Весовой коэффициент печени самцов крыс имел высокую вариабельность значений (рис. 1). Наименьшее значение показателя было зарегистрировано в группе «Стресс» и составило 25,02. Наибольшее значение наблюдалось в контрольной группе, где весовой коэффициент веса печени составил 32,27. Уровень значимости данного различия — $p = 0,001$. В группе с сочетанным воздействием парацетамола и стресса значение показателя достигло отметки 29,98, что ниже, чем в группах «Отрицательный контроль» ($p = 0,001$) и «Парацетамол» ($p = 0,001$). У самок крыс обнаружены сходные результаты. Средний уровень показателя в группе «Стресс» (34,77) оказался ниже, чем в группах «Парацетамол» (39,21; $p = 0,017$) и «Парацетамол + Стресс» (39,24; $p = 0,026$). В проведённом исследовании воздействие парацетамола в сочетании с хроническим стрессом привело к увеличению весового коэффициента печени у самок крыс по сравнению с группами, подвергавшимися только стрессу, и в контрольной группе, при этом эффект парацетамола в условиях стресса незначительно превышает его действие в изоляции.

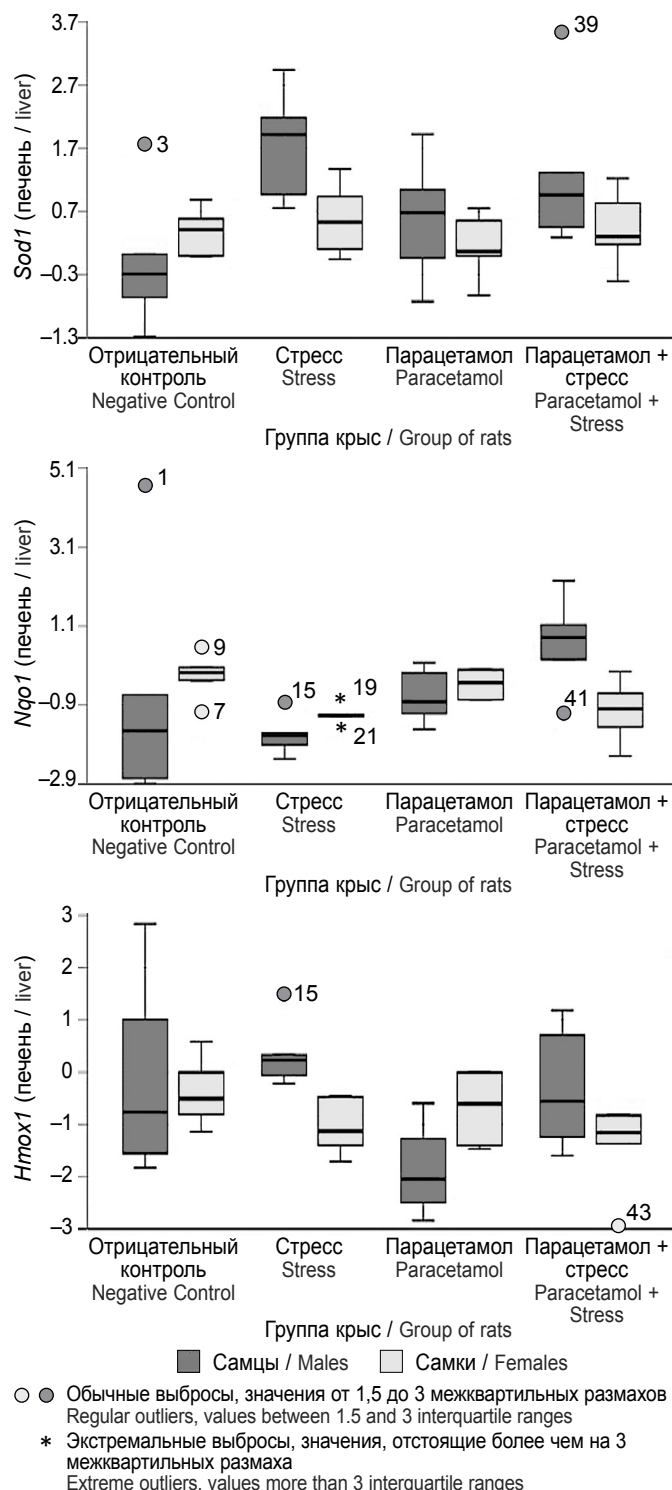


Рис. 3. Распределение и средние значения кратности экспрессии генов *Sod1*, *Nqo1*, *Hmox1* в печени самцов и самок крыс.

Fig. 3. Distribution and average values of the expression fold of the genes *Sod1*, *Nqo1*, *Hmox1* in the liver in male and female rats.

При гистоморфологической оценке печени экспериментальных животных всех групп были установлены анатомические формы и размеры клеток, просветов сосудов (рис. 2, см. на вклейке). Анализ гистологических срезов печени группы «Отрицательный контроль» показал, что структура паренхимы у этих животных соответствовала норме (см. рис. 2 (на вклейке), изображения 1 и 2).

У крыс, подвергшихся в течение экспериментального периода только воздействию стресса, печень сохранила

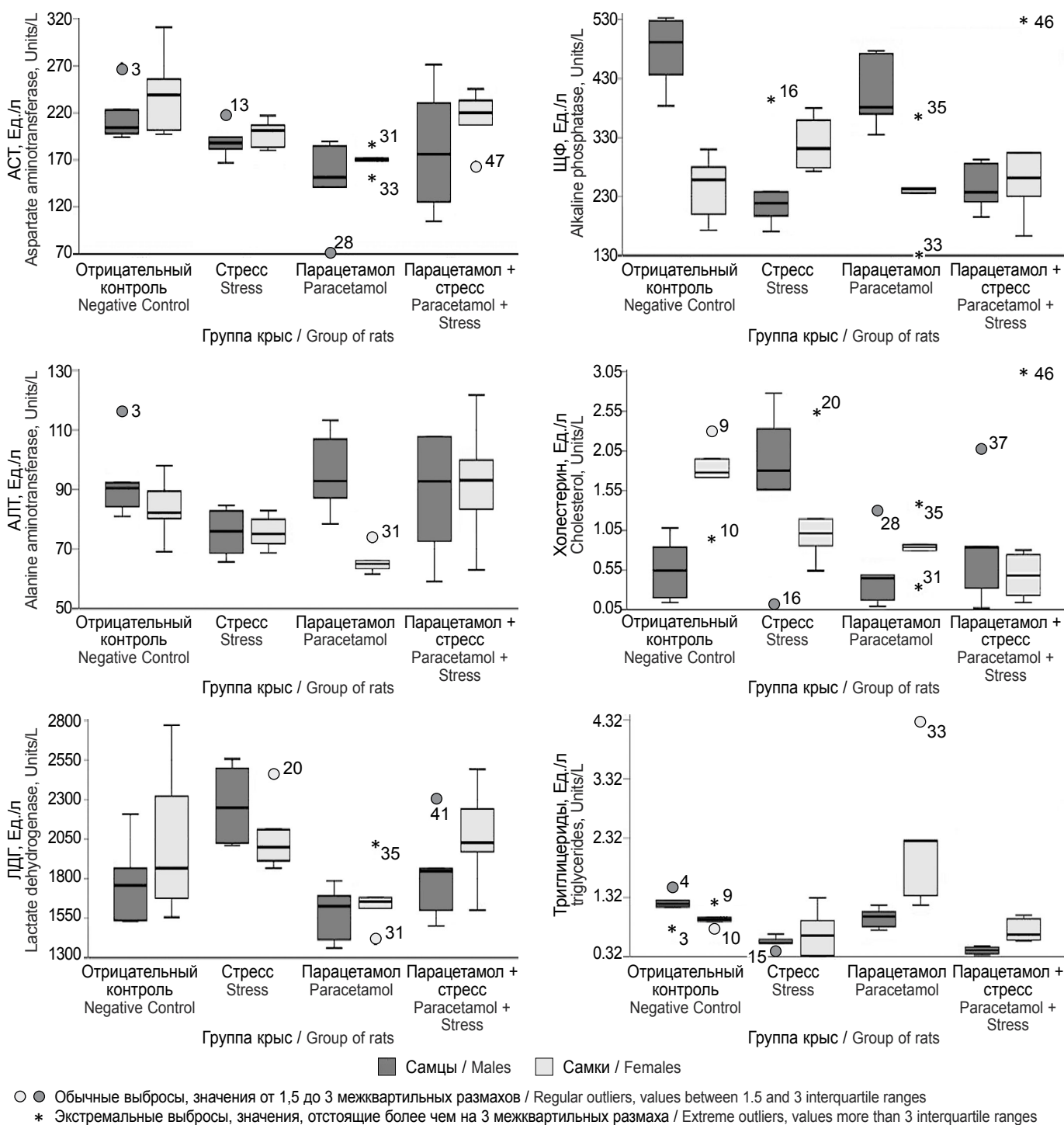


Рис. 4. Распределение и средние значения биохимических показателей в сыворотке крови самцов и самок крыс.

Fig. 4. Distribution and average values of biochemical indices in the blood serum in male and female rats.

общую структуру, наблюдалось полнокровие сосудов (см. рис. 2 (на вклейке), изображение 3). Центральные (1) и междольковые (2) вены имели значительное кровенаполнение, а в синусоидных капиллярах было видно скопления эритроцитов. Также было обнаружено множество мелких молодых гепатоцитов с удвоенными ядрами (1) (см. рис. 2 (на вклейке), изображение 4). У животных, подвергшихся воздействию парацетамола, печень сохраняла характерное строение и состояла из гепатоцитов, которые относительно центральной вены имели балочно-радиальное расположение (см. рис. 2 (на вклейке), изображение 5). В просветах центральных вен (1) содержимое не обнаруживалось,

однако определены единичные участки некротизированной ткани, где определялись безядерные гепатоциты с просветлённой цитоплазмой и скоплением эритроцитов (см. рис. 2 (на вклейке), изображение 6). В группе «Парацетамол + Стресс» печень крыс сохранила общую структуру и состояла из гепатоцитов, расположенных радиально вокруг центральных вен (1), которые имели вокруг обширные скопления лейкоцитарных клеток (2) и значительное кровенаполнение (3) (см. рис. 2 (на вклейке), изображение 7). В гепатоцитах также наблюдались признаки некроза клеток, проявляющиеся мелкоячеистой просветлённой цитоплазмой и стёртыми ядрами. Гепатоциты имели лимфогистио-

цитарные инфильтраты (1) и просветлённую цитоплазму (2) (см. рис. 2 (на вклейке), изображение 8).

Обнаруженные в группах животных «Парацетамол» и «Парацетамол + Стресс» изменения могут свидетельствовать о начале острого воспалительного процесса, характерного для гепатита. Отмечено, что в паренхиме печени животных из группы «Парацетамол» патогистологические изменения выражены в меньшей степени, чем в группе с сочетанным воздействием исследуемых факторов.

По результатам генетического анализа проведена оценка кратности экспрессии генов *Sod1*, *Nqo1*, *Hmox1* в печени самцов и самок крыс (рис. 3).

Уровень активности гена *Sod1* у самок не различался в изученных группах, тогда как у самцов наблюдался значительный разрыв между значениями исследуемого показателя в группах «Отрицательный контроль» (0,12) и «Стресс» (1,78; $p = 0,001$). Кроме того, уровень экспрессии был повышен в группе «Парацетамол + Стресс» (1,25), однако данное различие с контрольной группой не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,088$).

Иная картина распределения активности экспрессии наблюдается у гена *Nqo1*. Наиболее высокая кратность экспрессии отмечена в группе самцов при сочетании воздействия исследуемых факторов (0,69), что достоверно выше, чем в группах, в которых животные были подвергнуты только стрессу ($-1,66$; $p = 0,001$) или изолированному воздействию парацетамола ($-0,69$; $p = 0,013$). Кроме того, под воздействием стрессовых факторов исследуемый показатель статистически значимо снижался по сравнению с группой «Парацетамол» ($p = 0,005$). У самок также наименьшее значение активности экспрессии гена *Nqo1* отмечается в группе «Стресс» ($-1,15$), что является статистически значимым различием по сравнению с группой «Отрицательный контроль» ($-0,15$; $p = 0,001$). В группе с сочетанным воздействием аналогично наблюдалось снижение транскрипционной активности исследуемого гена ($-1,05$; $p = 0,036$).

Кратность гена *Hmox1* в печени самцов крыс, подвергнутых регулярному воздействию стрессоров («Стресс», «Парацетамол + Стресс»), была близка к значению в группе «Отрицательный контроль». Однако этот же показатель в группе «Парацетамол» оказался статистически значимо ниже ($-1,88$), чем в группе «Стресс» ($p = 0,001$), «Парацетамол + Стресс» ($p = 0,001$), а также была отмечена тенденция снижения по сравнению с группой контроля ($p = 0,084$). В исследуемых группах у самок крыс статистически значимых различий обнаружено не было.

В ходе исследования были определены средние значения АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, триглицериды, холестерин (рис. 4). По результатам статистического анализа отмечено, что при воздействии только стресса уровень АЛТ и триглицеридов у самцов крыс понижается по сравнению с группой контроля ($p = 0,011$; $p = 0,001$), тогда как значения ЛДГ, ЩФ и холестерина увеличиваются ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,006$). У самок статистически значимое различие между группами «Стресс» и «Отрицательный контроль» обнаружено только по показателю ЩФ ($p = 0,023$).

Изолированное воздействие парацетамола в данном исследовании повлияло на снижение среднего уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, триглицеридов у самцов крыс по сравнению с группой «Отрицательный контроль» ($p = 0,002$; $p = 0,004$; $p = 0,035$; $p = 0,043$). У самок значения АСТ, АЛТ, холестерина также были ниже в группе «Парацетамол» по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,001$), однако уровень триглицеридов превышал показатель интактной группы ($p = 0,007$).

Сочетание стрессоров и химического фактора (парацетамола) привело к снижению среднего уровня ЩФ и триглицеридов у самцов крыс и холестерина у самок по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$; $p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). При этом у самок значения показателей АСТ и АЛТ в группе «Парацетамол + Стресс» были выше, чем в группе «Парацетамол» ($p = 0,001$; $p = 0,001$).

Обсуждение

Результаты исследования показывали значительные изменения биохимических показателей под воздействием хронического стресса и парацетамола. Хронический стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, увеличивая уровень кортикостероидов, что усиливает воспаление и окислительный стресс в печени, повышая риск её дисфункции. Парацетамол влияет на метаболизм липидов и ферментов, изменяя их концентрацию в плазме, что может быть связано с его воздействием на функции печени. На фоне хронического стресса воздействие парацетамола становится более выраженным. Это проявляется в изменении уровней ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ) и липидных показателей и указывает на возможное взаимодействие парацетамола с метаболическими и нейро-эндокринными механизмами, активированными стрессом. Повреждение печени и почек, вызванное парацетамолом, хорошо описано в литературе с 1966 г. [12].

Снижение весового коэффициента печени у животных, подвергнутых воздействию стресса, может быть связано с активацией стрессовых реакций, в частности с повышением уровня глюкокортикоидов, которые, как известно, обладают гепатотоксическим действием и могут вызывать гибель гепатоцитов. Кроме того, достоверное снижение функциональной клеточной массы может свидетельствовать о развитии патологических процессов: полнокровия, застойных явлениях, холестазах в ткани печени [13]. Полученные данные указывают и на возможное усиление гепатотоксических эффектов при наличии стресса. Гистоморфологические изменения в паренхиме печени крыс после воздействия парацетамола объясняются наличием токсического метаболита данного препарата — N-ацетил-p-бензохинон-иминоксима. Даже непродолжительный приём большой дозы парацетамола может привести к образованию очагов воспаления, увеличению количества воспалительных ядер, гидропической и жировой дистрофии, расширению синусоидов, некрозу, а также к регенеративным процессам, таким как бинуклеация гепатоцитов и кариомегалия [14]. Описываются случаи, когда при остром воздействии парацетамола внутрибрюшинно в дозе 300 мг/кг м. т. и внутривенно в дозе 250 мг/кг м. т. у мышей определялись структурные изменения в печени, изменялись уровни АСТ и АЛТ, ухудшалось общее физическое состояние [15]. В частности, у самцов мышей дикого типа и модифицированных в виде отсутствия белка сигнального пути NF κ B мышей I κ B β —/— после воздействия парацетамола в дозе 280 мг/кг м. т. наблюдали выраженное воспаление печени, изменение биохимических параметров, различие в экспрессии генов окислительного стресса (*Nqo1*, *Hmox1*) [16]. Острое отравление, проявившееся в биохимических, морфологических и генетических изменениях, наблюдалось и при воздействии на мышей 150 мг/кг м. т. парацетамола при дефиците витамина D [17].

При большей дозировке (500 мг/кг м. т.) перорально через день в течение 21 дня у мышей повышался уровень биомаркёров гепатотоксичности (АЛТ, АСТ, ЩФ), наблюдались перекисное окисление липидов и гистологические повреждения печени, снижалась экспрессия белка и мРНК фактора транскрипции Nrf2 и его генов-мишеней (*Sod1*, *Cat*, *Gst*), а также активность антиоксидантных ферментов [18].

В печени крыс при субхроническом эксперименте продолжительностью 13 нед отмечали центрилобулярную дистрофию. Кроме того, замечено, что в сыворотке крови крыс с меньшей массой тела снижался уровень АЛТ, АСТ и билирубина, тогда как у крыс с ожирением и большим поступлением парацетамола определялись высокие значения триглицеридов, холестерина, АСТ, АЛТ и ЩФ [19]. *Sod1* проявляет избирательность в отношении лекарственных веществ различных классов. Например, Ogiso T. с коллегами продемонстрировали, что *Sod1* эффективно уменьшает образование хинониминнов из флуфенаминовой и толфенаминовой кислот, но не влияет на образующиеся из ацетаминофена,

амодиахина, диклофенака и лапатиниба. Это подчёркивает сложность и разнообразие механизмов детоксикации, зависящих от химической структуры конкретного лекарственного средства [20].

В проведённом исследовании отмечается, что у самцов и самок крыс различия между группами по биохимическим, генетическим, весовым показателям выражаются по-разному. Причиной могут быть гормональные различия, что в свою очередь влияет на метаболические процессы и реакцию на стресс [21, 22]. Например, эстроген у самок способен играть защитную роль в отношении печени и системы кровообращения, в то время как тестостерон у самцов может усиливать определённые метаболические реакции [23, 24]. Различия в углеводном и липидном обмене самцов и самок отражаются на уровне триглицеридов [25].

Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными о негативном влиянии стресса и токсичных веществ на функцию печени. Однако для полного понимания механизмов развития патологических состояний необходимо продолжение исследований с использованием дополнительных моделей и методов анализа и более длительными периодами наблюдения.

Заключение

Проведённое исследование позволило комплексно оценить состояние печени и транскрипционную активность генов антиоксидантной системы на фоне воздействия парацетамола при хроническом стрессе. Полученные результаты свидетельствуют о наличии изменений в структуре печени и её функциональном состоянии под влиянием указанных факторов.

Было установлено, что хронический стресс приводит к изменению весового коэффициента печени у эксперимен-

тальных животных обоих полов, причём у самок данный показатель увеличился после сочетанного воздействия стресса и парацетамола. Это свидетельствует о компенсаторных процессах в организме, направленных на поддержание гомеостаза.

Гистологический анализ выявил признаки воспаления и некроза в печени крыс, подвергавшихся воздействию парацетамола, особенно в условиях хронического стресса. Наблюдаемое увеличение количества лейкоцитов и некротизированных участков ткани подтверждает развитие воспалительных процессов, характерных для гепатита.

Было выявлено повышение экспрессии гена *Sod1* у самок крыс в условиях стресса, что может указывать на адаптацию организма к условиям повышенного окислительного стресса. Вместе с тем снижение экспрессии гена *Ngo1* в группе «Стресс» предполагает нарушение защитных механизмов печени, что делает её более уязвимой перед токсичными агентами, такими как парацетамол.

Под воздействием стресса и парацетамола произошли существенные сдвиги в уровнях АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, триглицеридов и холестерина, которые отражают изменения в метаболическом статусе печени и могут указывать на начальную стадию печёночной недостаточности.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что хронический стресс и воздействие парацетамола оказывают комплексное негативное влияние на печень крыс, приводящее к развитию воспалительных и деструктивных процессов, нарушению антиоксидантной защиты и метаболических функций органа. Результаты подчёркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия стресса и токсичных агентов для разработки эффективных методов профилактики и коррекции нарушений функций печени.

Литература

(п.п. 2, 4, 6, 8, 10–12, 14–23 см. References)

- Коваленко Л.А., Ипатова М.Г., Долгинов Д.М., Афуков И.И. Острое отравление парацетамолом (ацетаминофеном) у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; (32): 14–8. <https://elibrary.ru/sjvpct>
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 101–31. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131> <https://elibrary.ru/zerhtf>
- Крылов Д.П., Родимова С.А., Карабут М.М., Кузнецова Д.С. Экспериментальные модели для изучения структурно-функционального состояния патологически изменённой печени (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2023; 15(4): 65. <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.4.06>
- Променасьева Т.Е., Колесниченко Л.С., Козлова Н.М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014; (5): 80–3. <https://elibrary.ru/tmencj>
- Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю. и др. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на ранних сроках после коррекции воздействия высоких доз парацетамола. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(1): 21–8. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28> <https://elibrary.ru/lkoafi>
- Белых А.Е., Дудка В.Т., Бобынцев И.И., Крюков А.А. Морфология печени крыс в условиях хронического эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (1): 49. <https://elibrary.ru/xxncej>
- Стекольников А.А., Решетняк В.В., Бурдейный В.В., Искалиев Е.А. Биохимические показатели крови беспородных крыс. *Международный вестник ветеринарии*. 2020; (3): 163–8. <https://doi.org/10.17238/issn2072-2419.2020.3.163> <https://elibrary.ru/vqffbr>
- Малинин М.Л., Тихомирова Е.И., Обух Л.Б., Кияшко В.В., Ласкавый В.Н. Половые различия по биохимическим показателям крови у разных видов лабораторных животных. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2008; 8(1): 51–4. <https://elibrary.ru/jwazqh>

References

- Kovalenko L.A., Ipatova M.G., Dolginov D.M., Afukov I.I. Acute paracetamol (acetaminophen) poisoning in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; (32): 14–8. <https://elibrary.ru/sjvpct> (in Russian)
- Chidiac A.S., Buckley N.A., Nogrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2023; 19(5): 297–317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
- Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019; 29(1): 101–31. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131> <https://elibrary.ru/zerhtf> (in Russian)
- Minsart C., Loefflerinckx C., Lemmers A., Dressen C., Quertinmont E., Leclercq I., et al. New insights in acetaminophen toxicity: HMGB1 contributes by itself to amplify hepatocyte necrosis in vitro through the TLR4-TRIF-RIPK3 axis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 5557. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61270-1>
- Krylov D.P., Rodimova S.A., Karabut M.M., Kuznetsova D.S. Experimental models for studying structural and functional state of the pathological liver (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2023; 15(4): 65–82. <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.4.06> (in Russian)
- Du K., Ramachandran A., Jaeschke H. Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox. Biol.* 2016; 10: 148–56. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.001>
- Promenasheva T.E., Kolesnichenko L.S., Kozlova N.M. Role of oxidative stress and glutathione system in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2014; (5): 80–3. <https://elibrary.ru/tmencj> (in Russian)
- Vairetti M., Di Pasqua L.G., Cagna M., Richelmi P., Ferrigno A., Berardo C. Changes in glutathione content in liver diseases: an update. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(3): 364. <https://doi.org/10.3390/antiox10030364>
- Timasheva G.V., Baygildin S.S., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., et al. Morphological changes in the liver of experimental

- animals in the early stages after correction of exposure to high doses of paracetamol. *Toxicologicheskii vestnik*. 2022; 30(1): 21–8. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-21-28> <https://elibrary.ru/lkoafi> (in Russian)
10. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24(5): 635–44. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1947235>
 11. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods*. 2001; 25(4): 402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
 12. Davidson D.G., Eastham W.N. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br. Med. J.* 1966; 2(5512): 497–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5512.497>
 13. Belykh A.E., Bobytsev I.I., Dudka V.T., Kryukov A.A. Rats' liver morphology in conditions of chronic foot-shock stress against the background of delta sleep-inducing peptide injection. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (1): 49. <https://elibrary.ru/xxncej> (in Russian)
 14. Gonçalves A.C., Coelho A.M., da Cruz Castro M.L., Pereira R.R., da Silva Araújo N.P., Ferreira F.M., et al. Modulation of paracetamol-induced hepatotoxicity by acute and chronic ethanol consumption in mice: a study pilot. *Toxics*. 2024; 12(12): 857. <https://doi.org/10.3390/toxics12120857>
 15. Mossanen J.C., Tacke F. Acetaminophen-induced acute liver injury in mice. *Lab. Anim.* 2015; 49(1 Suppl.): 30–6. <https://doi.org/10.1177/0023677215570992>
 16. Solar M., Grayck M.R., McCarthy W.C., Zheng L., Lacayo O.A., Sherlock L.G., et al. Absence of I κ B β /NF κ B signaling does not attenuate acetaminophen-induced hepatic injury. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2025; 308(4): 1251–64. <https://doi.org/10.1002/ar.25126>
 17. Wang Y.Q., Geng X.P., Wang M.W., Wang H.Q., Zhang C., He X., et al. Vitamin D deficiency exacerbates hepatic oxidative stress and inflammation during acetaminophen-induced acute liver injury in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 97: 107716. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107716>
 18. Chatterjee S., Bhattacharya S., Choudhury P.R., Rahaman A., Sarkar A., Talukdar A.D., et al. Drynaria quercifolia suppresses paracetamol-induced hepatotoxicity in mice by inducing Nrf-2. *Bratisl. Lek. Listy*. 2022; 123(2): 110–9. https://doi.org/10.4149/BLL_2022_017
 19. Toyoda T., Cho Y.M., Akagi J.I., Mizuta Y., Matsushita K., Nishikawa A., et al. A 13-week subchronic toxicity study of acetaminophen using an obese rat model. *J. Toxicol. Sci.* 2018; 43(7): 423–33. <https://doi.org/10.2131/jts.43.423>
 20. Ogiso T., Fukami T., Zhongzhe C., Konishi K., Nakano M., Nakajima M. Human superoxide dismutase 1 attenuates quinoneimine metabolite formation from mefenamic acid. *Toxicology*. 2021; 448: 152648. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152648>
 21. Maeda H., Fujita K., Kobayashi H., Ushiki J., Nakanishi T., Tamai I. Novel LC-MS/MS method for simultaneous quantification of KW-7158, a new drug candidate for urinary incontinence and bladder hyperactivity, and its metabolites in rat plasma: a pharmacokinetic study in male and female rats. *Arzneimittelforschung*. 2012; 62(5): 213–21. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301883>
 22. Scholl J.L., Afzal A., Fox L.C., Watt M.J., Forster G.L. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol. Behav.* 2019; 211: 112670. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112670>
 23. Bossers G.P.L., Hagdorn Q.A.J., Koop A.C., van der Feen D.E., Bartelds B., van Leusden T., et al. Female rats are less prone to clinical heart failure than male rats in a juvenile rat model of right ventricular pressure load. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022; 322(6): H994–1002. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00071.2022>
 24. Stekolnikov A.A., Reshetnyak V.V., Burdeyny V.V., Iskaliev E.A. Biochemical parameters of blood of mongrel rats. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*. 2020; (3): 163–8. <https://doi.org/10.17238/issn2072-2419.2020.3.163> <https://elibrary.ru/vqffbr> (in Russian)
 25. Malinin M.L., Tikhomirova E.I., Obukh L.B., Kiyashko V.V., Laskavyi V.N. Sex differences in biochemical indicators of blood in different species of laboratory animals. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*. 2008; 8(1): 51–4. <https://elibrary.ru/jwazqh> (in Russian)

Сведения об авторах

Гизатуллина Алина Анваровна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: alinagisa@yandex.ru

Каримов Денис Олегович, канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия; вед. науч. сотр. отд. ел исследований общественного здоровья, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Якупова Татьяна Георгиевна, мл. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Рябова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, зав. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Валова Яна Валерьевна, канд. биол. наук, зав. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: Q.juk@yandex.ru

Кудояров Эльдар Ренатович, мл. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: ekudoyarov@gmail.com

Смолянкин Денис Анатольевич, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Хуснутдинова Надежда Юрьевна, науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия. E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Information about the authors

Alina A. Gizatullina, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864> E-mail: alinagisa@yandex.ru

Denis O. Karimov, PhD (Medicine), Head of the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, Leading Researcher, Public Health Research Department, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

Tatyana G. Yakupova, Junior Researcher at the Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246> E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Yulia V. Ryabova, PhD (Medicine), Head of the Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479> E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Yana V. Valova, PhD (Biology), Head of the Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994> E-mail: Q.juk@yandex.ru

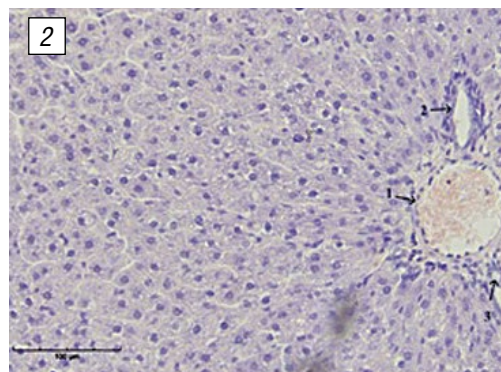
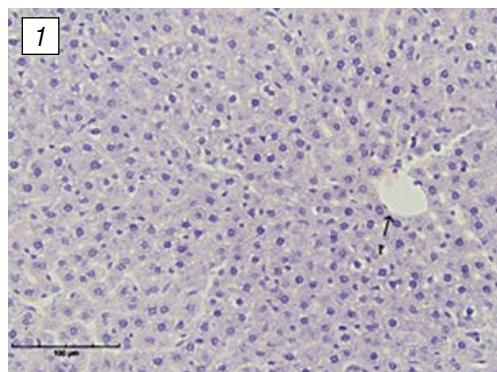
Eldar R. Kudoyarov, Junior Researcher at the Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021> E-mail: ekudoyarov@gmail.com

Denis A. Smolyankin, Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

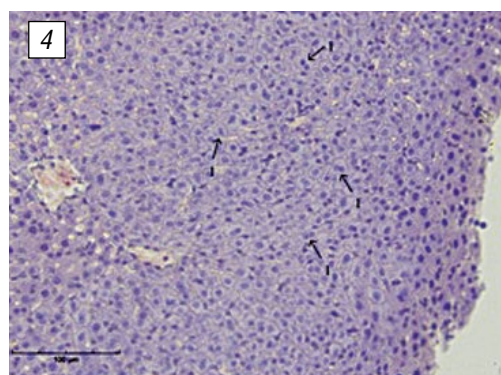
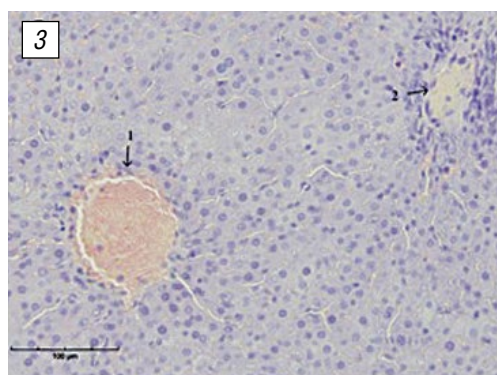
Nadezhda Yu. Khusnutdinova, researcher of the Toxicology laboratory of the toxicology and genetics department with the experimental clinic of laboratory animals of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> E-mail: h-n-yu@yandex.ru

К статье А.А. Гизатуллиной и соавт.
To the article by Alina A. Gizatullina et al.

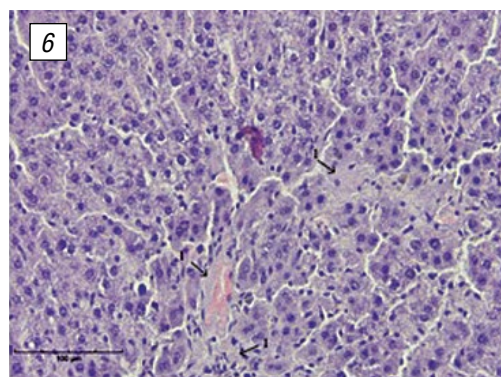
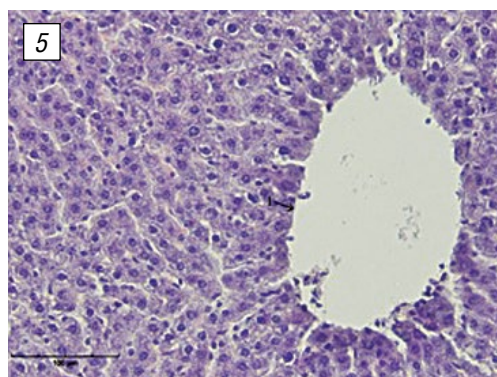
Группа
«Отрицательный контроль»
Group "Negative control"



Группа «Стресс»
Group "Stress"



Группа «Парацетамол»
Group "Paracetamol"



Группа
«Парацетамол + Стресс»
Group "Paracetamol + Stress"

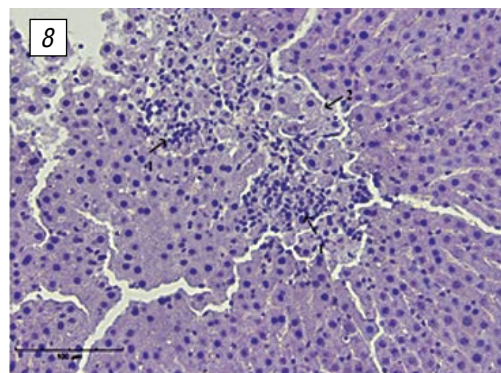
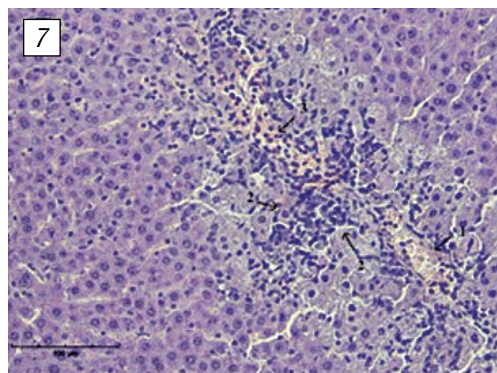


Рис. 2. Микрофотографии паренхимы печени крыс из групп «Отрицательный контроль», «Стресс», «Парацетамол» и «Парацетамол + Стресс». Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$. Пояснения к изображениям – в тексте.

Fig. 2. Micrographs of liver parenchyma of rats from the groups «Negative control», «Stress», «Paracetamol» and «Paracetamol + Stress». Hematoxylin-eosin staining. $\times 200$. Explanations of images in the text.