



Байгильдин С.С.¹, Репина Э.Ф.¹, Гимадиева А.Р.², Кудояров Э.Р.¹, Смолянкин Д.А.¹,
Муштафин А.Г.², Валова Я.В.¹

Гистоморфометрическое исследование печени крыс при коррекции острых токсических повреждений

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

²Уфимский институт химии ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Уфа, Россия

Введение. Изучению механизмов токсического повреждения печени в последние годы уделялось большое внимание, однако всё ещё крайне мало эффективных методов его лечения.

Цель исследования — изучение гистологических и морфометрических изменений в печени на моделях токсического поражения, вызванных тетрахлорметаном (CCl_4) и парацетамолом при коррекции оксиметилурацилом (ОМУ), обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и другими свойствами.

Материалы и методы. В эксперименте использовались 90 крыс, разделённых на 18 групп. Масляный раствор CCl_4 и суспензия парацетамола на крахмале были использованы в качестве токсикантов для каждой группы крыс, кроме группы отрицательного контроля. Корректирующее воздействие на моделях остро пораженной печени, вызванных однократным введением CCl_4 или парацетамола, проводили с использованием препаратов «Гептор», «Мексидол» и ОМУ. Коррекцию проводили дважды (забой через 24 часа) и четырёхкратно (забой через 72 ч). Ткани печени были подвергнуты стандартной гистологической обработке с окраской гематоксилин-эозином. Полуколичественную оценку проводили с помощью шкалы, основанной на тяжести некротических поражений в паренхиме.

Результаты. С помощью полуколичественной оценки было выяснено, что через 24 ч после введения CCl_4 или 72 ч после введения парацетамола коррекция ОМУ приводила к уменьшению гибели печёночных клеток по сравнению с группой с исключительным введением CCl_4 или парацетамола. Через 72 ч после тетрахлорметановой и через 24 ч после парацетамольной интоксикации данные группы с коррекцией ОМУ не отличались от таковых группы положительного контроля.

Заключение. Таким образом, проведённые исследования показали, что на модели повреждения печени CCl_4 коррекция ОМУ более эффективна на сроке 24 ч, а при интоксикации парацетамолом корректирующий эффект ОМУ выше на сроке 72 ч. Полученные результаты, возможно, связаны с различным механизмом повреждающего действия изученных токсикантов.

Ключевые слова: оценка степени повреждения; гистология; химически индуцированное повреждение печени; острое лекарственное поражение печени; гибель клеток; антиоксиданты; пиримидины; оксиметилурацил

Для цитирования: Байгильдин С.С., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Кудояров Э.Р., Смолянкин Д.А., Муштафин А.Г., Валова Я.В. Гистоморфометрическое исследование печени крыс при коррекции острых токсических повреждений. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1283-1286. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1283-1286>

Для корреспонденции: Байгильдин Самат Сагадатович, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: baigildin.samat@yandex.ru

Участие авторов: Байгильдин С.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Репина Э.Ф. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Гимадиева А.Р., Муштафин А.Г. — синтез оксиметилурацила; Кудояров Э.Р. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Смолянкин Д.А., Валова Я.В. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 годы по теме 3.5, № гос. регистрации АААА-А16-116022610045-4. Синтез композиции 5-гидрокси-6-метилурацила выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

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

Поступила: 19.07.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликована: 30.11.2021

Samat S. Baygildin¹, Elvira F. Repina¹, Alfiya R. Gimadieva², Eldar R. Kudoyarov¹,
Denis A. Smolyankin¹, Akhat G. Mustafin², Yana V. Valova¹

Histomorphometric study of rat liver during the treatment of the acute toxic injury

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

²Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, Ufa, 450054, Russian Federation

Introduction. There are a few effective therapies available for acute liver injury at present.

The aim of the study was to investigate histological and morphometric changes in the liver using models of toxic damage caused by carbon tetrachloride (CCl_4) and acetaminophen during correction with Oxymethyluracil (OMU).

Material and methods. A total of ninety rats were divided into 18 groups. The treatment of acute liver damage models caused by a single injection of CCl_4 or acetaminophen was carried out using “Hepitor”, “Mexidol”, and OMU. The correction was carried out twice (sacrificed 24 hours after intoxication) and four times (sacrificed 72 hours after intoxication). Liver tissues were processed using standard histological techniques (H&E). A semi-quantitative assessment was performed using a scale based on the severity of liver cell deaths.

Results. Twenty-four hours after administration of CCl_4 or 72 hours after administration of acetaminophen, the treatment with OMU led to a decrease in liver cell death compared to the group with administration of only CCl_4 or acetaminophen. Seventy-two hours after CCl_4 and 24 hours after acetaminophen intoxication, these groups with the OMU treatment did not differ from those of the carbon tetrachloride- or acetaminophen-induced liver injury groups, respectively.

Conclusion. Thus, on the model of CCl_4 liver injury, the treatment with OMU is more effective for 24 hours. In the case of acetaminophen intoxication, the effectiveness of treatment with OMU is better for 72 hours. The results obtained are possibly associated with a different mechanism of the damaging effect of the studied toxicants.

Keywords: injury severity score; histology; chemically-induced liver toxicity; drug-induced acute liver injury; cell death; antioxidants; pyrimidines; Oxymethyluracil

For citation: Baygildin S.S., Repina E.F., Gimadieva A.R., Kudoyarov E.R., Smolyankin D.A., Mustafin A.G., Valova Y.V. Histomorphometric study of rat liver during the treatment of acute toxic injury. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1283-1286. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1283-1286> (In Russ.)

For correspondence: Samat S. Baygildin, MD, junior researcher of the department of toxicology and genetics with an experimental clinic of laboratory animals Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: baigildin.samat@yandex.ru

Information about authors:

Baygildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173> Mustafin A.G., <https://orcid.org/0000-0002-8342-8787> Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>
Gimadieva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-2995-310X> Kudoyarov E.R., <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021> Valova Y.V., <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>
Smolyankin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>

Contribution: Baygildin S.S. – collection and processing of material, statistical processing, writing a text; Repina E.F. – the concept and design of the study, editing; Gimadieva A.R., Mustafin A.G. – oxymethyl uracil synthesis; Kudoyarov E.R. – collection and processing of material, statistical processing; Smolyankin D.A., Valova Y.V. – collection and processing of material. 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.

Acknowledgement. The work was carried out at the expense of subsidies for the implementation of a state task within the framework of the sectoral research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing (Rosпотребнадзор): “Hygienic scientific substantiation of minimizing risks to the health of the population of Russia” for 2016–2020 on topic 3.5, the state no. registration AAAA-A16-116022610045-4. The 5-hydroxy-6-methyl uracil composition was synthesized under the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. AAAA-A19-119011790021-4).

Conclusion of the bioethical commission: the study was approved by the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, carried out under the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS No. 123), the directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63 / EC of September 22, 10 on the protection of animals used for scientific purposes.

Received: July 19, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

Введение

Поражения печени могут быть вызваны токсичными химическими веществами, лекарственными препаратами, токсинами, инфекционными и другими агентами. Изучению механизмов токсического повреждения печени в последние годы уделялось большое внимание, однако всё ещё крайне мало эффективных методов его лечения [1, 2].

Тетрахлорметан (CCl_4) широко используется в научных исследованиях для индукции повреждения печени: CCl_4 вызывает нарушение проницаемости мембран клеток и органелл, преобразуется с помощью цитохрома P450 2E1 в трихлорметильный радикал, а также вызывает образование провоспалительных цитокинов, что приводит к генерации активных форм кислорода [1, 3].

Один из наиболее популярных противовоспалительных препаратов во всём мире – парацетамол – метаболизируется в печени в высокотоксичный N-ацетил-парабензохинонимин, истощающий содержание глутатиона в печени и реагирующий с сульфгидрильными группами митохондриальных белков, что вызывает митохондриальный окислительный стресс [4]. Дальнейшие повреждения приводят к перемещению в ядро эндонуклеазы G, вызывающей фрагментацию ДНК [4]. В то время как у людей интоксикация парацетамолом обнаруживается при дозах 150–200 мг/кг, у крыс гепатотоксичность вызывается только при высоких дозах (до 1500 мг/кг) [5]. Оба гепатотоксиканта, парацетамол и CCl_4 , вызывают гибель центрлобулярных гепатоцитов [6].

Оксиметилурацил (5-гидрокси-6-метилурацил, ОМУ) и его производные показали свою эффективность как гепатопротекторы на различных экспериментальных моделях поражения печени. ОМУ активирует некоторые ферменты антиоксидантной защиты, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, усиливает репаративные процессы, стабилизирует мембраны, модулирует иммунитет [7, 8].

Цель исследования – изучение гистологических и морфометрических изменений в печени на моделях токсического поражения, вызванных CCl_4 и парацетамолом, при коррекции ОМУ.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 90 белых аутбредных крысах-самцах с массой тела 200–220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на

стандартном сухом корме и неограниченном доступе к воде. Крысы были разделены на 18 групп. Масляный раствор CCl_4 в дозе 2 г/кг подкожно и суспензия парацетамола в дозе 1 г/кг на 1%-м крахмале *per os* в качестве токсикантов были использованы для каждой группы крыс, кроме групп отрицательного контроля. В качестве веществ отрицательного контроля применяли соответственно растительное масло и суспензию крахмала. Корректирующее воздействие в опытных группах проводили с использованием препаратов «Гептор» («Верофарм», Россия) в дозе 72 мг/кг массы тела, «Мексидол» («Фармософт», Россия) в дозе 50 мг/кг массы тела и ОМУ (Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, Россия) на 2%-й крахмальной суспензии в дозе 50 мг/кг массы тела.

Животные опытных групп получали корректирующие препараты либо дважды: через 1 и 24 ч после воздействия токсиканта, либо 4-кратно: через 1; 24; 48; 72 ч после введения токсиканта. Животных выводили из эксперимента через 1 ч после последнего введения гепатопротектора.

Условия проведения эксперимента и вывода из него животных осуществляли с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Ткани печени для гистологического исследования были фиксированы в 10%-м нейтрально забуференном формалине. Из залитой парафином ткани готовили срезы толщиной 5–7 мкм, подвергали их стандартной гистологической проводке, окрашивали гематоксилин-эозином и заключали в полистирол. Препараты были исследованы на микроскопе Zeiss AXIO Imager D2. Для полуколичественной оценки степени некроза после острого повреждения печени мы использовали шкалу, основанную на тяжести некротических поражений в паренхиме, предложенную [9], и оценивали на 10 полях зрения следующим образом: нормальная гистология – 0 баллов; наличие дегенерирующих гепатоцитов только с редкими очагами некроза – 1 балл; умеренный центрлобулярный некроз вокруг центральной вены, занимающий только часть зоны III ацинуса Раппапорта, – 2 балла; некроз, ограниченный зоной III, – 3 балла; обширный сливной центрлобулярный некроз с вовлечением зон III и II – 4 балла.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM, США). Статистически значимые различия между данными группы отрицательного и положительного контроля и группами коррекции производили с помощью критерия χ^2 Пирсона [10]. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении морфологических исследований было установлено, что в группах отрицательного контроля структура печени соответствовала норме.

Через 24 ч после введения CCl_4 баллонная и гидропическая дегенерация гепатоцитов распространялась до интермедиарных зон, при этом гибель клеток не всегда сопровождалась воспалительным инфильтратом (рис. 1, а, см. на вклейке). Через 24 ч после введения CCl_4 в дозе 2 г/кг и последующей коррекции гепатопротекторными препаратами баллонная дегенерация гепатоцитов была центрлобулярной, гидропическая дистрофия также охватывала центрлобулярные и интермедиарные гепатоциты (рис. 1, в, д, см. на вклейке). При коррекции препаратом ОМУ обнаруживались наименее выраженные повреждения: баллонная дегенерация была фокальной и иногда зональной, гидропическая дистрофия ограничивалась только 3-й зоной печеночного ацинуса (рис. 1, ж, см. на вклейке).

У большинства крыс через 72 ч после введения CCl_4 в печени обнаруживалась баллонная дегенерация центрлобулярных гепатоцитов, переходящая в мостовидный некроз, перекидывающийся с дольки на дольку, а также выраженная гидропическая и жировая дистрофия печёночных клеток с вовлечением перипортальной зоны (рис. 1, б, см. на вклейке). В группе крыс через 72 ч после введения CCl_4 и последующей коррекции гепатопротекторами патоморфологические изменения выражались в виде гидропической и жировой дистрофии центрлобулярных и интермедиарных гепатоцитов и баллонной дегенерации центрлобулярных гепатоцитов (рис. 1, г, з, см. на вклейке), однако при коррекции препаратом «Мексидол» повреждения по сравнению с другими группами коррекции были менее выраженными (рис. 1, е, см. на вклейке).

Через 24 ч после введения парацетамола в паренхиме печени обнаруживались фокальные некрозы центрлобулярных гепатоцитов (рис. 2, а, см. на вклейке). При коррекции гепатопротекторами на этом сроке обнаруживались такие же изменения (рис. 2, в, д, ж, см. на вклейке). Через 72 ч после введения исключительно парацетамола гибель печёночных клеток варьировала от фокального до центрлобулярного некроза, вакуольная дистрофия протягивалась до перипортальной зоны, а зоны кровоизлияний вокруг центральных вен включали помимо погибающих гепатоцитов воспалительный инфильтрат, состоящий из мононуклеарных клеток и нейтрофилов (рис. 2, б, см. на вклейке). При коррекции препаратами вышеперечисленные изменения не обнаруживались, хотя также встречалась фокальная гибель печёночных клеток (рис. 2, г, е, з, см. на вклейке).

При полуколичественной оценке степени гибели клеток через 24 ч после введения CCl_4 наиболее значительные повреждения обнаруживались в группе положительного контроля. При этом только в группе с коррекцией ОМУ обнаруживались статистически значимые различия по сравнению с группой положительного контроля (рис. 3, а, см. на вклейке). Через 72 ч после введения CCl_4 обнаруживались более выраженные изменения в экспериментальных группах по сравнению с более ранним сроком. По сравнению с группой, получившей исключительно CCl_4 , группы с коррекцией показывали статистически значимые различия

в полуколичественной оценке степени повреждения паренхимы печени, кроме группы с коррекцией ОМУ (рис. 3, б, см. на вклейке).

Через 24 ч после парацетамольной интоксикации данные полуколичественной оценки групп с коррекцией не отличались от таковых группы положительного контроля. При этом данные группы с коррекцией «Гептор» также не отличались от группы отрицательного контроля (рис. 4, а, см. на вклейке). Все группы с коррекцией парацетамольной интоксикации статистически значимо различались по степени повреждения от группы положительного контроля через 72 ч после введения гепатотоксиканта и коррекции (рис. 4, б, см. на вклейке).

Обсуждение

Даже однократное введение CCl_4 вызывало тяжёлые изменения в печени крыс. Однократное введение суспензии парацетамола вызывало умеренные изменения, которые не были сопоставимы с изменениями в аналогичном эксперименте: через 24 ч после однократного введения парацетамола в дозе 500 и 1000 мг/кг у крыс обнаруживали выраженный центрлобулярный некроз [11]. Центрлобулярная зона дольки печени наиболее чувствительна к ишемии, гипоксии и токсическому повреждению [12].

Полуколичественная оценка показала, что при коррекции ОМУ степень повреждения через 24 ч после интоксикации CCl_4 была ниже, чем в группах положительного контроля и коррекции. Действительно, при тетрахлорметановом повреждении эффективно блокирование различных воспалительных путей и ингибирование окислительного стресса [1], и, возможно, антиоксидантные, мембраностабилизирующие и иммуномодулирующие свойства ОМУ [8, 13] привели к такому эффекту. С другой стороны, через 72 ч после интоксикации CCl_4 коррекция ОМУ приводила к более выраженным повреждениям, чем коррекция другими гепатопротекторами. Сложно объяснить данный результат эффективностью препарата только на раннем сроке, так как в отличие от группы с исключительным введением CCl_4 в группе с коррекцией ОМУ гибель клеток редко затрагивала интермедиарные гепатоциты, а вакуольная дистрофия не доходила до перипортальной зоны. При парацетамольной интоксикации полуколичественная оценка выявила приблизительно одинаковую степень повреждения, при этом группы с коррекцией отличались от группы положительного контроля только при многократном введении гепатопротекторов. Возможно, различия в эффективности ОМУ на этих моделях связаны с различными механизмами повреждений [4, 14, 15].

Заключение

Таким образом, проведённые исследования показали, что на модели повреждения печени CCl_4 коррекция ОМУ более эффективна на сроке 24 ч, а при интоксикации парацетамолом корректирующий эффект ОМУ выше на сроке 72 ч. Полученные результаты, возможно, связаны с различным механизмом повреждающего действия изученных токсикантов. На наш взгляд, представляется актуальным продолжение исследований по изучению протекторных свойств ОМУ и производных на его основе.

Литература

(п.п. 1–6, 9, 11, 12, 14, 15 см. References)

- Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Кутлина Т.Г., Байгильдин С.С. и соавт. Сравнительная гепатопротекторная эффективность оксиметилурацила и бемитила при токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека*. 2019; (1): 78–81. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10013>
- Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В. Оксиметилурацил (иммунер) — стимулятор иммунитета. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2007; 2(6): 70–5.
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2016; (6): 5–39.
- Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Оксиметилурацил и патология печени: экспериментальный аспект. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 4(2): 147–51.

References

1. Munakarmi S., Chand L., Shin H.B., Jang K.Y., Jeong Y.J. Indole-3-carbinol derivative DIM mitigates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice by inhibiting inflammatory response, apoptosis and regulating oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(6): 2048. <https://doi.org/10.3390/ijms21062048>
2. Ye X., He L., Ma J., Li Y., Zhang M., Yang J., et al. Downregulation of Glt25d1 aggravates carbon tetrachloride induced acute hepatic injury through activation of the TGF β 1/Smad2 signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018; 18(4): 3611–8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9392>
3. Lee Y.S., Cho I.J., Kim J.W., Lee M.K., Ku S.K., Choi J.S., et al. Hepatoprotective effects of blue honeysuckle on CCl₄-induced acute liver damaged mice. *Food Sci. Nutr.* 2019; 7(1): 322–38. <https://doi.org/10.1002/fsn3.893>
4. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity. *Semin. Liver Dis.* 2019; 39(2): 221–34. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679919>
5. Kuvandik G., Duru M., Nacar A., Yonden Z., Helvacı R., Koc A., et al. Effects of erdosteine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol. Pathol.* 2008; 36(5): 714–9. <https://doi.org/10.1177/0192623308320800>
6. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62(6): 481–92. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>
7. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Kutlina T.G., Baygil'din S.S., et al. Comparative hepatoprotective efficiency of oximethyluracil and bemythyl in hepatotoxicity. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2019; (1): 78–81. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10013> (in Russian)
8. Lazareva D.N., Alekhin E.K., Plechev V.V. Oxymethyluracil (immureg) – is an immunostimulant. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2007; 2(6): 70–5. (in Russian)
9. Zhu R.Z., Di Xiang C.X., Li J.J., Hu J.J., He H.L., Yuan Y.S., et al. Protective effect of recombinant human IL-1Ra on CCl₄-induced acute liver injury in mice. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(22): 2771–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i22.2771>
10. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Nauka i zdravookhranenie.* 2016; (6): 5–39. (in Russian)
11. Naiki-Ito A., Asamoto M., Naiki T., Ogawa K., Takahashi S., Sato S., et al. Gap junction dysfunction reduces acetaminophen hepatotoxicity with impact on apoptotic signaling and connexin 43 protein induction in rat. *Toxicol. Pathol.* 2010; 38(2): 280–6. <https://doi.org/10.1177/0192623309357951>
12. Blondet N.M., Messner D.J., Kowdley K.V., Murray K.F. Mechanisms of hepatocyte detoxification. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Elsevier; 2018: 981–1001. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809954-4.00043-8>
13. Myshkin V.A., Enikeev D.A. Oxymethyluracil and experimental pathology of the liver. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2009; 4(2): 147–51. (in Russian)
14. Aleksunes L.M., Slitt A.M., Cherrington N.J., Thibodeau M.S., Klaassen C.D., Manautou J.E. Differential expression of mouse hepatic transporter genes in response to acetaminophen and carbon tetrachloride. *Toxicol. Sci.* 2005; 83(1): 44–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi013>
15. Li M., Wang S., Li X., Kou R., Wang Q., Wang X., et al. Diallyl sulfide treatment protects against acetaminophen-/carbon tetrachloride-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice. *Toxicol. Res. (Camb.)* 2019; 8(1): 67–76. <https://doi.org/10.1039/c8tx00185e>