

ТКАНИННО-СПЕЦИФІЧНІ МАРКЕРИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ЗА УМОВ ПАРАЦЕТАМОЛОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ

Грідіна І. Р., Чернадчук С. С.

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
biochem_bio_onu@ukr.net

TISSUE-SPECIFIC MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN RATS UNDER PARACETAMOL-INDUCED INTOXICATION

Gridina I. R., Chernadchuk S. S.

Odessa I. I. Mechnikov National University

Author information

Грідіна І. Р. (Gridina I. R.): <https://orcid.org/0009-0000-8862-582X>

Чернадчук С. С. (Chernadchuk S. S.): <https://orcid.org/0000-0003-3109-7418>

Summary/Резюме

In Ukraine, paracetamol (N-acetyl-p-aminophenol, APAP) is widely available as both a single-component and combination drug and is commonly dispensed without prescription. Such accessibility increases the risk of uncontrolled use and overdose, largely due to the widespread perception of its safety. Despite extensive and long-term investigation, the mechanisms underlying APAP-induced toxicity remain insufficiently elucidated. The aim of this study was to investigate changes in the intensity of oxidative protein modification (OPM) and lipid peroxidation (assessed by malondialdehyde, MDA levels), as well as selected biochemical indicators of antioxidant status, including triacylglycerols (TAG), cholesterol (CH), iron content, and the activity of cytolysis-associated enzymes (ALT, AST, GGT, ALP). Under conditions of paracetamol intoxication, a significant increase in OPM products and MDA levels was detected in rat tissues, indicating the development of oxidative damage to cellular protein and lipid components. These alterations were accompanied by metabolic disturbances, including imbalances in enzyme activity and disorders of lipid metabolism, pointing to dysfunction of redox and mitochondrial mechanisms. The most pronounced changes were observed in the liver and brain, confirming the systemic nature of paracetamol-induced toxicity. The pattern of alterations in transaminase and GGT activities, together with changes in iron and cholesterol levels, constitutes an informative biochemical profile suitable for assessing the severity of toxic injury and the efficacy of potential hepatoprotective agents.

Keywords: *paracetamol, oxidative protein modification, lipid peroxidation, reactive oxygen species, rats*

В Україні парацетамол (N-ацетил-п-амінофенол, АРАР) широко доступний як самостійний та комбінований препарат, який зазвичай відпускається без рецепта. Така доступність підвищує ризик неконтрольованого застосування й передозування, зумовленого поширеним уявленням про його безпечність. Незважаючи на тривале та детальне вивчення, механізми токсичної дії АРАР залишаються недостатньо з'ясованими. Метою роботи було дослідити зміни інтенсивності процесів окисної модифікації білків (ОМБ) та перекисного окиснення ліпідів (за вмістом малонового діальдегіду, МДА), а також деяких біохімічних показників антиоксидантного статусу: триа-

цилгліцеридів (ТГ), холестеролу (ХС), вміст заліза та активність ферментів цитолізу (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ). У тканинах щурів за умов парацетамолової інтоксикації виявлено достовірне підвищення рівнів продуктів ОМБ та МДА, що свідчить про розвиток оксидативного ушкодження білкових і ліпідних компонентів клітин. Ці зміни супроводжуються порушеннями метаболічних процесів, зокрема дисбалансом активності ферментів і розладами ліпідного обміну, що вказує на дисфункцію окисно-відновних і мітохондріальних механізмів. Найбільш виражені порушення були зафіксовані в печінці та мозку, що підтверджує системний характер парацетамолової інтоксикації. Сукупність змін активності трансаміназ і ГГТ, а також рівнів заліза та холестеролу формує інформативний біохімічний профіль, придатний для оцінки ступеня токсичного ураження та ефективності потенційних гепатопротекторних засобів.

Ключові слова: парацетамол, окисна модифікація білків, перекисне окиснення ліпідів, активні форми кисню, щури

Вступ

Парацетамол (N-ацетил-п-амінофенол), також відомий як АРАР, є одним з найбільш поширених медичних препаратів у всьому світі (рис. 1). Завдяки своєму сприятливому профілю безпеки, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує парацетамол як один з основних засобів для зниження температури та полегшення болю [1].

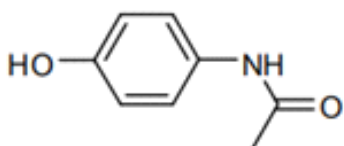


Рис. 1 Хімічна структура парацетамолу (АРАР) за даними PubChem. CID 1983

В Україні препарати парацетамолу є широкодоступними і представлені у значному асортименті як самостійних препаратів, так і у складі комбінованих ліків. Більшість з них відпускаються без лікарського рецепта, що, з одного боку, збільшує доступність терапії, але з іншого — несе ризик неконтрольованого використання. Саме широке розповсюдження АРАР та помилкове уявлення про його абсолютну безпеку призводять до значної кількості випадків ненавмисного чи свідомого передозування. Останніми роками все більше досліджень свідчать про збільшення частоти випадків гепатотоксичних уражень, пов'язаних із застосуванням АРАР [2, 3, 4, 5].

Відомо, що токсична дія препарату обумовлена не стільки самою речовиною АРАР, скільки особливостями її метаболізму. Хоча АРАР звичайно перетворюється в печінці на свої глюкуроновані та сульфатовані нетоксичні метаболіти, при передозуванні ці шляхи перевантажуються. Надлишковий АРАР переважно метаболізується цитохромами P₄₅₀ (CYP)2E1, а також CYP2A6, CYP2D6 та CYP3A4 до високоактивного метаболіту N-ацетил-п-бензохіноніміну (NAPQI). Цей дуже токсичний побічний продукт зазвичай швидко зв'язується з глутатіоном (GSH), що призводить до формування нетоксичних сполук меркаптурової кислоти та цистеїну, які потім виводяться з організму через сечу. Проте, при передозуванні АРАР або за умов дефіциту GSH (наприклад, при голодуванні), вільний, незв'язаний NAPQI вступає в реакцію з сульфгідрильними групами цистеїнових та лізинових залишків, утворюючи білкові аддукти (АРАР-білкові сполуки) у клітинах печінки (гепатоцитах), і особливо в мітохондріях. Це спричиняє мітохондріальну дисфункцію та загибель клітин [6].

Незважаючи на те, що АРАР є найдетальніше дослідженим і зрозумілим гепатотоксичним препаратом, наше усвідомлення ключових механізмів, задіяних у гепатотоксичності, залишається неповним. Крім того, АРАР також здатний спричиняти ідіосинкратичні реакції у деяких людей [7, 8].

Оксидативний стрес вважається одним з основних механізмів пошкодження клітин при отруєнні парацетамолом. Він характеризується окисною модифікацією білків, перекисним окисненням ліпідів та змінами у структурі нуклеїнових кислот [9]. Такі зміни спостерігаються не тільки в печінці, але й в інших органах, що вказує на системний характер токсичного впливу даного препарату.

З огляду на вищезазначене, актуальним завданням є дослідження змін у метаболізмі тканин щурів при гострому отруєнні АРАР. Особливу увагу слід звернути на виявлення продуктів окисної модифікації білків, які можуть бути більш чутливими показниками оксидативного стресу порівняно з продуктами перекисного окиснення ліпідів [10]. Серед інших інформативних показників пошкодження виділяють біохімічні маркери руйнування клітин (цитолізу) та показники ліпідного обміну (гомеостазу) [2, 11].

Мета роботи — встановлення біохімічних змін у тканинах щурів за умов гострої інтоксикації АРАР шляхом комплексного аналізу продуктів окисної модифікації білків, інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, показників ліпідного гомеостазу, а також активності маркерних ферментів клітинного ушкодження.

Застосування такого підходу дозволяє оцінити потенційні ризики, пов'язані з використанням АРАР, та поглибити сучасні уявлення про потенціал АРАР у формуванні структурно-функціональних ушкоджень тканин.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували експериментальну модель гострої інтоксикації АРАР. Експеримент було проведено на 40 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar віком 8-10 тижнів, масою 180-220 г. Тварин розділили на дві групи — дослідну (20 щурів), яким вводили інтрагастрально АРАР у дозі 1,1 г/кг (інтоксикація парацетамолом), та контрольну (20 щурів), яким вводили фізіологічний розчин з розрахунку 1 мл на 100 г маси.

Дослідження виконано відповідно до «Керівництва з догляду та використання лабораторних тварин: 8-ме видання», «Директиви 2010/ 63EU, Закону України №3447 %VI «Про захист тварин від жорсткого поводження» [12, 13].

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг /кг). Тканини після евтаназії виділяли, зважували та гомогенізували в 0,9/ % розчині NaCl у співвідношенні 1: 10. Гомогенати центрифугували при 10/ 000/ Чг протягом 15 хв. Отриманий супернатант використовували для подальших досліджень.

В тканинах щурів визначали вміст малонового діальдегіда (МДА) [14], рівень окисної модифікації білків (ОМБ) [15], вміст ТГ, ХС, заліза, активність АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ визначали спектрофотометрично за стандартними методиками відповідно до рекомендацій IFCC [16].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стюдента за допомогою додатку Excel. Достовірними відхиленнями вважали ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Стюдента, $p < 0,05$ [17].

Результати дослідження та їх обговорення

Однією з ключових ланок токсичної дії парацетамолу є ініціювання вільнорадикальних процесів, що супроводжуються посиленням ПОЛ та окисною модифікацією білків у різних тканинах організму. Утворення реактивних метаболітів препарату, зокрема N-ацетил-p-бензохіноніміну, призводить до виснаження пулу відновленого глутатіону, порушення функціонування антиоксидантних ферментів та дестабілізації мембранних структур клітин. Унаслідок цього зростає інтенсивність пероксидації ліпідів, змінюється конформація та функціональна активність білкових молекул, що є важливими маркерами розвитку медикаментозно індукованого ураження органів [18].

Дослідження процесів окисної модифікації білків та перекисного окиснення

ліпідів у тканинах щурів за умов інтоксикації парацетамолом дозволяє комплексно оцінити ступінь оксидативного стресу та характер метаболічних порушень у печінці, нирках, серці та мозку. Зміни вмісту продуктів ПОЛ, а також накопичення карбонільних похідних білків відображають глибину ушкодження клітинних структур і можуть слугувати інформативними показниками токсичного впливу ксенобіотика. Порівняння отриманих даних із контрольними значеннями дає можливість встановити тканинну специфічність патологічного процесу та визначити найбільш чутливі мішені дії парацетамолу.

На першому етапі дослідження було визначено показники ОМБ та ПОЛ у тканинах щурів через 24 години після введення АРАР.

Оцінка ОМБ проводилась за показниками оптичної густини при довжинах хвиль 364 нм (нейтральні альдегідо- і кетопохідні) та 440 нм (основні альдегідо- і

кетопохідні), що дозволяє диференціювати ступінь ушкодження білкових структур. Отримані результати вказують на чітко виражену специфічність процесів окислювального перетворення білків у різних тканинах за умов інтоксикації парацетамолом (рис. 2).

У тканинах серця, мозку та нирок концентрація альдегід-фенілгідразонів (виміряна при 370 нм) була суттєво підвищена порівняно з контрольною групою (на 49 %, 85 % та 80 % відповідно). Це свідчить про активацію початкових етапів карбонілювання білків у цих органах. Водночас, у печінці рівень альдегід-фенілгідразонів зменшився порівняно з контролем. Ймовірно, це пов'язано з інтенсивною біотрансформацією парацетамолу та трансформацією первинних карбонільних сполук у вторинні або їхнім розпадом. Разом з тим, показники кетон-фенілгідразонів (440 нм) у печінці були достовірно підвищені, що відображає нагромадження продуктів пізніх стадій ОМБ і підтверджує етапність розвитку окисного стресу.

Рівні кетон-фенілгідразонів у серці, мозку та нирках також корелювали з даними альдегідних похідних, що підтверджує послідовність та етапність ушкодження білкових компонентів у тканинах щурів під впливом парацетамолу.

Дослідження продуктів перекисного окиснення ліпідів (МДА) показало статистично значуще підвищення рівня малонового діальдегіду в усіх досліджених органах (рис. 3).

Особливо виражене збільшення спостерігалось в тканинах мозку (в 3 рази) та печінки (в 2 рази), що свідчить про високу чутливість цих тканин до оксидативного стресу, індукованого токсичним метаболітом парацетамолу. Аналогічно, серцевий м'яз та нирки демонстрували суттєве підвищення МДА (на 30 % та 48 % відповідно) по відно-

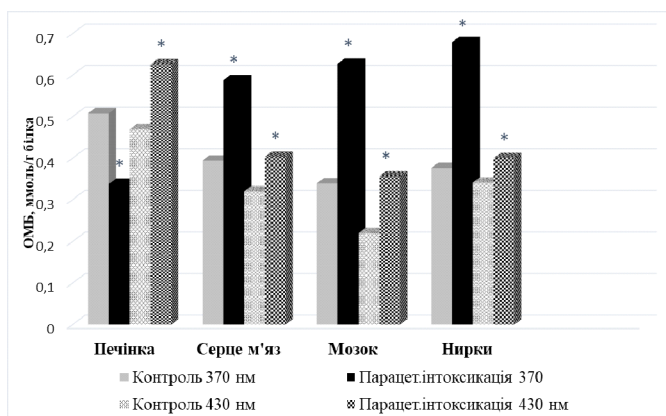


Рис. 2 Вплив парацетамолу на білкові маркери розвитку окисного стресу в тканинах щурів

* — достовірна різниця по відношенню до контрольної групи тварин ($P \leq 0,05$)

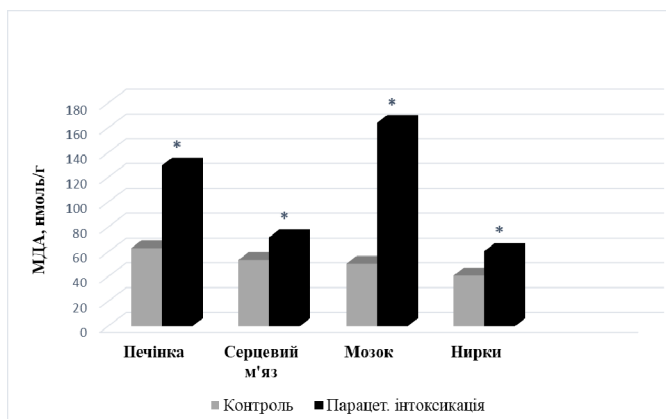


Рис. 3 Вплив парацетамолу на рівень МДА в тканинах щурів

* — достовірна різниця по відношенню до контрольної групи тварин ($P \leq 0,05$)

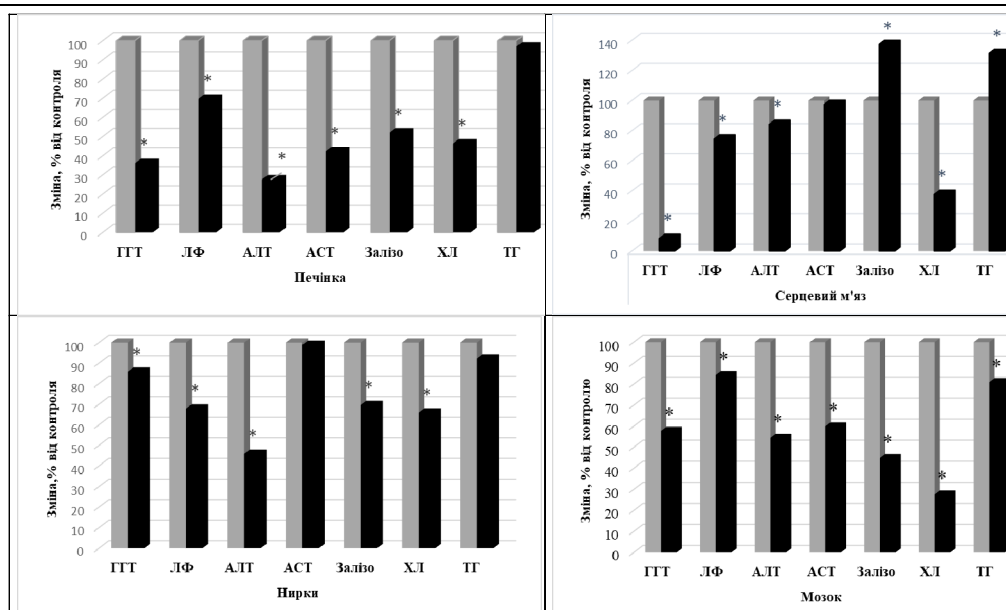


Рис. 4 Вплив парацетамолу на активність біохімічних маркерів в тканинах щурів
* — достовірна різниця по відношенню до контрольної групи тварин ($P \leq 0,05$)

■ Контроль ($M \pm m$) ■ Інтоксикація ($M \pm m$)

шенню до контрольної групи тварин, що вказує на системний характер ушкодження мембранних ліпідів.

Інтоксикація парацетамолом викликає комплексні порушення в органах і тканинах, які проявляються у змінах активності ферментів, вмісту жирів та інших біохімічних показників. Одночасно рівень заліза у тканинах є критичним маркером, оскільки залізо бере участь у формуванні реактивних форм кисню та ініціації перекисного окиснення ліпідів [19].

З метою комплексної оцінки метаболічних і функціональних змін, індукованих парацетамоловою інтоксикацією, було визначено активність ключових біохімічних маркерів ушкодження клітин, а саме активність АСТ, АЛП, ЛФ, ГГТ, зміни рівня показників ліпідного обміну та заліза. Отримані результати відповіді органів на токсичний вплив парацетамолу узагальнено на рис. 4.

Результати дослідження підтвердили, що печінка є основним органом-мішенню токсичної дії парацетамолу: виявлено різке зниження активності АЛП (на 72,5 %) та АСТ (на 57,8 %). У клінічній практиці при гострому отруєнні зазвичай спостерігається підвищення цих ферментів у сироватці крові як наслідок виходу їх із ушкоджених клітин. Проте у печінковій тка-

нині зменшення активності може свідчити про втрату функціональних гепатоцитів та інгібування внутрішньоклітинного синтезу ферментів, що описано в експериментальних дослідженнях на щурах [20].

Істотне зниження активності гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) (на 64 %) корелює з визначальною роллю глутатионової системи у детоксикації N-ацетил-пбензохіноніміну (NAPQI). Парацетамол спричиняє виснаження пулу відновленого глутатіону та інгібування г-глутамілтрансферазного циклу, що зумовлює зниження антиоксидантного потенціалу клітини [21]. Одночасне зниження концентрації заліза (на 48 %) може свідчити про порушення гем-залежних процесів та мітохондріальної функції, оскільки дисбаланс заліза посилює утворення активних форм кисню за реакціями Фентона [22].

Виразне зниження загального холестеролу (на 53,7 %) відображає інгібування синтетичної функції печінки та деградацію мембран гепатоцитів. Подібні зміни ліпідного статусу при парацетамол-індукованій гепатотоксичності описані в наукових працях, де відзначали зменшення вмісту фосфоліпідів і холестеролу внаслідок перекисного окиснення ліпідів [21].

У тканині серця було зафіксовано значне зниження рівня ГГТ (на 91,4 %), що

може свідчити про виснаження антиоксидантного захисту клітин. Активність АСТ, в тканинах серця, практично не змінилася, що вказує на відносну стабільність енергетичного обміну серця на ранніх етапах інтоксикації. Підвищення рівня заліза (на 37,4 %) може бути ознакою його перерозподілу та збільшення ризику утворення вільних радикалів у серцевому м'язі.

Зменшення холестеролу (на 62,2 %) та зростання тригліцеридів (на 31,6 %) вказують на зміни у ліпідному обміні, що може потенційно вплинути на стабільність клітинних мембран та скоротливу здатність міокарда.

При дослідженні тканин нирок виявлено їх помірну чутливість до токсичного впливу: зниження АЛТ (на 54,1 %) та лужної фосфатази (на 32,1 %) спостерігалося разом з мінімальними змінами АСТ. У науковій літературі зазначається, що токсична дія парацетамолу на нирки зазвичай є вторинною та менш вираженою, ніж його вплив на печінку [23]. Зменшення концентрацій заліза (на 30,4 %) та холестеролу (на 34,0 %) свідчить про пригнічення обмінних процесів у клітинах нирок та порушення мембранних процесів.

У мозку було встановлено суттєве зниження рівнів холестеролу (на 72,4 %) та заліза (на 55,1 %), що може мати критичне значення для нормального функціонування нейронів, оскільки ці компоненти необхідні для підтримки мієлінових оболонок та роботи мітохондрій. Зниження активності трансаміназ (АЛТ: на 45,5 %; АСТ: на 40,1 %) узгоджується з даними про те, що метаболіт парацетамолу NAPQI та системний оксидативний стрес здатні порушувати енергетичний обмін у нервовій тканині.

Експериментальні моделі гострої інтоксикації парацетамолом демонструють типове ушкодження печінки з некрозом центрилобулярних зон та різким зростанням трансаміназ у крові [11]. Проте дослідження тканинних гомогенатів часто фіксують зниження фермента-

тивної активності в самій тканині через втрату життєздатних клітин. Роботи, присвячені оксидативному стресу, підтверджують ключову роль виснаження глутатіону та порушення транспорту заліза в мітохондріях у розвитку ушкоджень [22], що узгоджується з виявленим нами дефіцитом заліза та зниженням ГГТ.

Отримані результати свідчать, що парацетамолова інтоксикація спричиняє системне пригнічення ферментативної активності та рівня ліпідів в органах щурів, з найбільшою вираженістю у печінці та мозку. Комплекс цих змін (трансамінази, ГГТ, залізо, холестерол) може розглядатися як інформативний набір показників для оцінки ступеня токсичного ураження та ефективності потенційних гепатопротекторних препаратів.

На підставі отриманих результатів можна запропонувати узагальнений варіант перебігу патологічного процесу за умов парацетамолової інтоксикації (рис. 5).

Представлена схема ілюструє ймовірну послідовність патобіохімічних про-

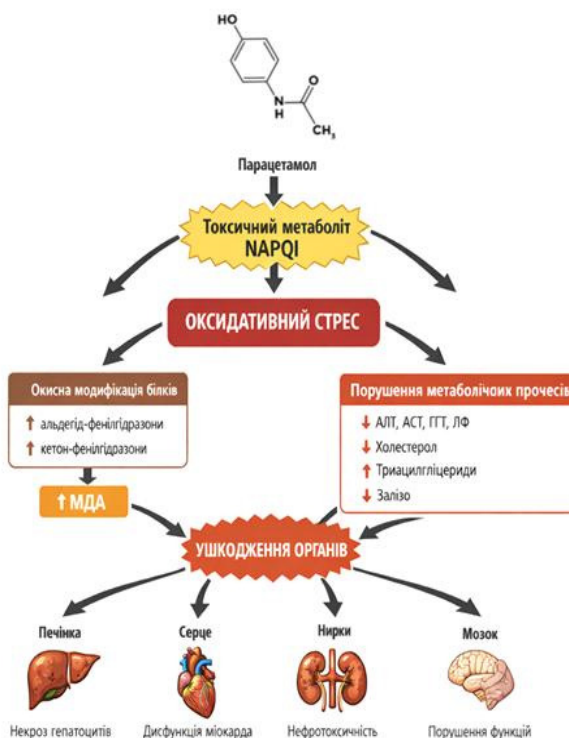


Рис. 5 Схема перебігу патологічного процесу за умов парацетамолової інтоксикації (авторська розробка)

цесів, що розгортаються в організмі щурів після введення токсичної дози парацетамолу.

Основним пусковим механізмом ушкоджень виступає біотрансформація парацетамолу з утворенням реактивного метаболіту N-ацетил-р-бензохіноніміну (NAPQI). При перевищенні можливостей глутатіонової системи щодо детоксикації NAPQI повністю не нейтралізується, а вступає у взаємодію з макромолекулами клітини. Накопичення цього токсичного метаболіту призводить до оксидативного стресу, який розвивається у двох взаємозалежних напрямках:

1. *Окисна модифікація білків.* Дія активних форм кисню спричиняє збільшення кількості продуктів альдегід- та кетон-фенілгідрозонів, що свідчить про пошкодження амінокислотних залишків і зміну просторової структури білкових молекул. Це супроводжується зниженням ферментативної активності та дестабілізацією мембранних комплексів.
2. *Перекисне окиснення ліпідів.* Інтенсифікація вільнорадикальних реакцій призводить до надмірного утворення малонового діальдегіду (МДА), кінцевого продукту ліпопероксидації, що вказує на ушкодження фосfolіпідного шару клітинних мембран.

Одночасно з оксидативними змінами спостерігаються порушення в метаболічних процесах, які проявляються: зміною активності маркерних ферментів цитолізу (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ); порушенням ліпідного обміну, що виражається у зниженні рівня холестеролу та підвищенні триацилгліцеридів; зменшенням вмісту заліза, що може свідчити про розлади окисно-відновних і мітохондріальних процесів.

Комбінація окисної модифікації білків, ліпопероксидації та метаболічної дисфункції призводить до структурно-функціональних уражень органів-мішеней. У печінці це проявляється некрозом гепатоцитів, у серці — дисфункцією міокарда,

у нирках — нефротоксичними змінами, а у мозку — порушеннями нейрометаболічних процесів. Таким чином, схема демонструє системний характер токсичної дії парацетамолу, при якій оксидативний стрес, індукований NAPQI, відіграє провідну роль та ініціює подальший каскад біохімічних і морфологічних порушень.

Висновки

1. Інтотоксикація парацетамолом викликає активацію окисного стресу в серці, мозку, нирках та печінці, що проявляється підвищенням рівнів альдегід- та кетон-фенілгідрозонів (маркерів окисної модифікації білків, ОМБ) та накопиченням малонового діальдегіду (МДА), що свідчить про послідовне ушкодження білкових компонентів і мембранних ліпідів (ПОЛ).
2. Печінка є основним органом-мішенню токсичної дії парацетамолу, що характеризується суттєвим зниженням активності АЛТ, АСТ та ГГТ, відображаючи втрату функціональних гепатоцитів та виснаження глутатіонової системи детоксикації.
3. У мозку виявлено зниження рівнів холестеролу та заліза, а також активності трансаміназ, що свідчить про порушення енергетичного обміну, функціональної цілісності мембран та мітохондріальної активності нейронів.
4. Комплекс змін ферментативної активності, ліпідного та металевих гомеостазу, а також маркерів окисного стресу (ОМБ, ПОЛ) може слугувати інформативним набором біохімічних показників для оцінки ступеня токсичного ураження органів та ефективності потенційних гепатопротекторних засобів.

References/Література

1. Abdel Shaheed, C., Ferreira, G. E., Dmitritchenko, A., et al. (2021). The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. *Medical Journal of Australia*, 214(7), 324-331. <https://doi.org/10.5694/mja2.50992>
2. Markova, S., Kurdil, N., Studzinska, Yu., et al. (2020). *Diahnostyka ta intensyvna terapiia*

- hostroho paratsetamol-indukovanoho hepatytu: klinichni vypadok [Diagnosis and intensive care of acute paracetamol-induced hepatitis: a clinical case]. *Emergency Medicine*, 16(5), 134-140. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.5.2020.212234> [in Ukrainian].
3. Alshahrani, S., Hussain, S., Ashafaq, M., et al. (2023). Cinnamon oil alleviates acetaminophen-induced uterine toxicity in rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *Plants*, 12(12), Art. 2290. <https://doi.org/10.3390/plants12122290>
4. Gulmez, S. E., Larrey, D., Pageaux, G. P., et al. (2015). Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3), 599-606. <https://doi.org/10.1111/bcp.12635>
5. Hussain, S., Ashafaq, M., Alshahrani, S., et al. (2020). Cinnamon oil against acetaminophen-induced acute liver toxicity by attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Toxicology Reports*, 7, 1296-1304. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.09.008>
6. Moles, A., Torres, S., Baulies, A., Garcia-Ruiz, C., & Fernandez-Checa, J. C. (2018). Mitochondrial-Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 9, Art. 453. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00453>
7. Kaplowitz, N. (2005). Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(6), 489-499. <https://doi.org/10.1038/nrd1750>
8. Raza, A., Chan, V., & Atiq, M. U. (2019). Idiosyncratic Drug Reaction: A Rare Mechanism of Acute Tylenol Toxicity. *Cureus*, 11(11), Art. e6099. <https://doi.org/10.7759/cureus.6099>
9. Du, K., Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2016). Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox Biology*, 10, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.001>
10. Venturini, D., Simao, A. N., & Dichi, I. (2015). Advanced oxidation protein products are more related to metabolic syndrome components than biomarkers of lipid peroxidation. *Nutrition Research*, 35(9), 759-765. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.06.013>
11. Li, D., Chen, Y., Wan, M., et al. (2024). Oral magnesium prevents acetaminophen-induced acute liver injury by modulating microbial metabolism. *Cell Host & Microbe*, 32, 48-62. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.11.006>
12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research or Other Scientific Purposes of 18.03.1986. (1986). URL: <http://zakon4.rada.gov.ua>
13. Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty". (2006). *Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine*, (27), 230 [in Ukrainian].
14. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
15. Meshchyshech, I. F. (1998). Metod vyznachennia oksyenuvalnoi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovi [Method of determining the oxidative modification of plasma proteins (serum) blood]. *Bukovynian Medical Herald*, 2(1), 156-158 [in Ukrainian].
16. Bondarchuk, T. I., Kobylinska, L. I., Nasadiuk, Kh. M., et al. (2025). *Biokhimichni pokaznyky v normi i pry patolohii* [Biochemical parameters in normal conditions and pathology] (2nd ed.). Kyiv: VSV "Medytsyna" [in Ukrainian].
17. Prylutskyi, Yu. I., Ilchenko, O. V., Tsybaliuk, O. V., & Kosterin, S. O. (2017). *Statystychni metody v biolohii* [Statistical methods in biology]. Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].
18. Wang, X., Wu, Q., Liu, A., et al. (2017). Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metabolism Reviews*, 49(4), 395-437. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1354014>
19. Swelm, R. P., Laarakkers, C. M., Blous, L., et al. (2012). Acute acetaminophen intoxication leads to hepatic iron loading by decreased hepcidin synthesis. *Toxicological Sciences*, 129(1), 225-233. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs176>
20. Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2017). Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of Clinical and Translational Research*, 3(Suppl 1), 157-169. <https://doi.org/10.18053/jctres.03.2017S1.002>
21. Hu, J., Nieminen, A. L., Zhong, Z., & Lemasters, J. J. (2024). Role of Mitochondrial Iron Uptake in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Livers*, 4(3), 333-351. <https://doi.org/10.3390/livers4030024>
22. Akakpo, J. Y., Ramachandran, A., Orhan, H., Curry, S. C., Rumack, B. H., & Jaeschke, H. (2020). 4-methylpyrazole protects against acetaminophen-induced acute kidney injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 409, Art. 115317. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115317>

Вперше надійшла до редакції 25.10.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування