

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ КОРРЕКЦИИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТИОАЦЕТАМИДОМ

THE EFFECT OF CORRECTION DRUGS ON THE EXPRESSION OF GLUTATHIONE SYSTEM GENES IN THE LIVER OF RATS WITH CHRONIC THIOACETAMIDE INTOXICATION

■ Смолянкин Денис Анатольевич

■ Ахмадеев Айдар Ринатович

■ Кудояров Эльдар Ренатович

■ Хмель Александра Олеговна

■ Гизатуллина Алина Анваровна

■ Рябова Юлия Владимировна

■ Якупова Татьяна Георгиевна

■ ■ Каримов Денис Олегович

■ Репина Эльвира Фаридовна

■ Каримов Денис Дмитриевич

■ Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека

■ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко

■ Smolyankin Denis Anatolyevich

■ Akhmadeev Aidar Rinatovich

■ Kudoyarov Eldar Renatovich

■ Khmel Alexandra Olegovna

■ Gizatullina Alina Anvarovna

■ Ryabova Yulia Vladimirovna

■ Yakupova Tatyana Georgievna

■ ■ Karimov Denis Olegovich

■ Repina Elvira Faridovna

■ Karimov Denis Dmitrievich

■ Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology

■ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health

E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Резюме

Тиацетамид (ТАА) является классическим гепатотоксикантом, используемым для моделирования фиброза печени, в основе которого лежит индукция оксидативного стресса. Изучение долгосрочной динамики генов антиоксидантной защиты (Gclc, Gstt1) в условиях хронической интоксикации ТАА представляет значительный научный интерес.

Цель исследования - оценить динамику экспрессии генов Gclc, Gstt1 в печени крыс на 50-й и 100-й день хронической интоксикации ТАА и на фоне коррекции комплексом МГ-10 и препаратом «Самеликс».

Проведен хронический эксперимент на 56 крысах, разделенных на 8 групп. Интоксикацию моделировали внутрибрюшинным введением ТАА (50 мг/кг) 2 раза в неделю в течение 50 или 100 дней. Группы коррекции получали ТАА в комбинации с «Самеликс» (25 мг/кг) или МГ-10 (500 мг/кг). Уровень экспрессии генов анализировали методом ПЦР в реальном времени.

На 50-й день значимых изменений в экспрессии Gclc либо Gstt1 не обнаружено. На 100-й день в группе ТАА+МГ-10 выявлено статистически значимое повышение экспрессии гена Gclc по сравнению с группой отрицательного контроля (К-) и группой ТАА+«Самеликс».

Комплекс МГ-10 продемонстрировал выраженный гепатопротекторный потенциал при хронической интоксикации ТАА, значимо усиливая экспрессию основного гена синтеза глутатиона (Gclc) на поздних стадиях эксперимента, превосходя по эффективности препарат «Самеликс».

Ключевые слова: тиацетамид (ТАА), Gclc, Gstt1, глутатион, окислительный стресс, комплекс МГ-10, препарат «Самеликс».

Thioacetamide (TAA) is a classic hepatotoxicant used to model liver fibrosis, which is caused by the induction of oxidative stress. Studying the long-term dynamics of antioxidant defense genes (Gclc, Gstt1) under conditions of chronic TAA intoxication is of significant scientific interest.

The aim of this study was to evaluate the dynamics of Gclc and Gstt1 gene expression in rat liver on days 50 and 100 of chronic TAA intoxication and during correction with MG-10 and Samelix.

A chronic experiment was conducted on 56 rats divided into eight groups. Intoxication was modeled by intraperitoneal administration of TAA (50 mg/kg) twice weekly for 50 or 100 days. Correction groups received TAA in combination with Samelix (25 mg/kg) or MG-10 (500 mg/kg). Gene expression levels were analyzed using real-time PCR.

On day 50, no significant changes in Gclc or Gstt1 expression were detected. On day 100, a statistically significant increase in Gclc gene expression was detected in the TAA + MG-10 group compared to the negative control (K-) group and the TAA + Samelix group.

The MG-10 complex demonstrated significant hepatoprotective potential in chronic TAA intoxication, significantly enhancing the expression of the main glutathione synthesis gene (Gclc) in the late stages of the experiment, surpassing Samelix in efficacy.

Key words: thioacetamide (TAA), Gclc, Gstt1, glutathione, oxidative stress, MG-10 complex, Samelix.

Библиографическая ссылка на статью

Смолянкин Д.А., Ахмадеев А.Р., Кудояров Э.Р., Хмель А.О., Гизатуллина А.А., [и др.] Влияние препаратов коррекции на экспрессию генов системы глутатиона в печени крыс при хронической интоксикации тиацетамидом // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 4. - С.48-60.

References to the article

Smolyankin D.A., Akhmadeev A.R., Kudoyarov E.R., Khmel A.O., Gizatullina A.A., [et al.] The effect of correction drugs on the expression of glutathione system genes in the liver of rats with chronic thioacetamide intoxication // Innova. - 2025. - T. 11. - № 4. - P.48-60.

Современная цивилизация неразрывно связана с масштабным и повсеместным использованием химических веществ, которые интегрировались во все сферы человеческой жизни - от промышленности и сельского хозяйства до медицины и быта. Появление десятков тысяч новых соединений, ежегодно пополняющих мировой рынок, привело к беспрецедентной химической нагрузке на биосферу и, как следствие, на организм человека [1, 2]. Многие из этих ксенобиотиков обладают скрытым токсическим потенциалом, способным вызывать не только острые отравления, но и отсроченные патологические эффекты, включая хронические заболевания, канцерогенез и нарушение функций основных органов и систем.

В условиях постоянной химической агрессии основная нагрузка по детоксикации и поддержанию метаболического гомеостаза приходится на печень – крупнейшую железу организма, выполняющую свыше 500 функций. Вследствие своей центральной роли в обезвреживании ксенобиотиков, данный орган постоянно подвергается воздействию токсичных

агентов, что обуславливает его уязвимость для широкого спектра патологий. Среди них фиброз занимает особое положение как обратимая, но критически опасная стадия, предшествующая циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [3, 4]. Фиброз представляет собой универсальный ответ на хроническое повреждение, характеризующийся избыточным накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к нарушению структурной организации и функции органа [5, 6].

Для воспроизведения сложного многостадийного процесса фиброгенеза в эксперименте необходим токсикант, способный вызывать каскад событий, аналогичный наблюдаемому у человека. В гепатологии в качестве классической модели для решения данной задачи широко используется тиацетамид (ТАА) – синтетическое серосодержащее соединение [7]. Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало ТАА как канцероген группы 2В, что подчеркивает его опасность для живых организмов. Способность ТАА

индуцировать фиброз и цирроз печени лабораторных животных лежит в основе его экспериментального использования. Хроническое введение ТАА запускает последовательность патологических изменений: от острого повреждения и воспаления через прогрессирующий фиброз к гепатоцеллюлярной аденоме и карциноме [8, 9], тем самым точно имитируя процесс развития заболевания у человека.

Центральным звеном в патогенезе повреждения, индуцированного ТАА, выступает оксидативный стресс. Токсичность ТАА носит не прямолинейный характер, а опосредована сложной биоактивацией в печени с участием цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) до высокореактивных метаболитов, таких как ТАА-S-оксид (TASO) и ТАА-S,S-диоксид (TASO₂), а также генерацией активных форм кислорода (АФК) [10]. Образование избыточного количества АФК приводит к критическому дисбалансу в прооксидантной / антиоксидантной системе. Это проявляется в резком усилении перекисного окисления липидов (ПОЛ), что подтверждается повышением уровня малонового диальдегида (МДА) - ключевого маркера [11]. Параллельно происходит истощение пула глутатиона (GSH) и подавление активности основных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GPx) [12, 13]. Окислительный стресс (ОС) напрямую повреждает макромолекулы и органеллы, вызывает разрушение клеточных мембран (в том числе митохондрий), белков, ДНК и нарушение энергетического метаболизма, что инициирует апоптоз [14-16]. Кроме того, развивающийся процесс индуцирует активацию основных сигнальных путей (NF-κB, JAK/STAT), которые усиливают экспрессию генов, ответственных за воспаление и гибель гепатоцитов [17-20].

Важнейшим следствием хронического оксидативного стресса и воспаления является активация звёздчатых клеток печени (ЗКП) - ведущих медиаторов фиброгенеза. Активированные ЗКП трансформируются в миофибробласты, начинающие продуцировать избыточное количество компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген. Центральным звеном данного процесса является трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF-β1). Через свой основной сигнальный путь TGF-β/Smad, а также через альтернативные пути (RAF-Мек, PI3K/Akt), TGF-β1 стимулирует не только синтез ВКМ, но и пролиферацию и

миграцию ЗКП, одновременно подавляя их апоптоз и усиливая эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [21-23]. Таким образом, окислительный стресс, индуцированный ТАА, выступает иницирующим фактором, который через активацию провоспалительных цитокинов и профиброгенных медиаторов запускает самоусиливающийся цикл повреждения, воспаления и фиброза.

Изучение молекулярных механизмов детоксикации и антиоксидантной защиты в организме представляет особую важность в контексте противодействия химической нагрузке. Основную функцию в данных процессах выполняют ферменты системы глутатиона [24, 25]. Особый научный интерес среди них представляют ферменты синтеза глутатиона, в частности каталитическая субъединица глутаматцистеинлигазы (GCLC), а также глутатион-S-трансферазы (GST), среди которых выделяется класс тета (GSTT).

Фундаментальную основу для функционирования GST и многих других компонентов антиоксидантной системы создает глутатион (GSH) - главный низкомолекулярный внутриклеточный антиоксидант [26, 27]. Его синтез представляет собой двухстадийный АТФ-зависимый процесс, лимитирующей стадией которого является реакция, катализируемая глутаматцистеинлигазой (GCL) [28, 29]. Каталитическая субъединица этого фермента, GCLC, определяет скорость всего процесса биосинтеза GSH [30], в то время как, доступность цистеина выступает главным физиологическим регулятором [31]. GSH не только непосредственно нейтрализует активные формы кислорода и электрофильные соединения, но и служит кофактором для GST и других ферментов. Таким образом, уровень экспрессии Gclc напрямую влияет на окислительно-восстановительный гомеостаз клетки, ее способность противостоять оксидативному стрессу и детоксицировать вредные вещества.

Роль GCLC выходит за рамки базовой антиоксидантной защиты. Новые данные свидетельствуют о его непосредственном участии в патогенезе фиброза печени [32-34]. Экспериментальные исследования показывают, что гепатоцит-специфическая делеция GCLC у мышей приводит к развитию тяжелого стеатоза и последующему фиброгенезу, вплоть до макронодулярного цирроза [35]. Более того, подавление GCLC способствует прогрессированию повреждения печени и

фиброза, вызванных перевязкой желчных протоков, тогда как его сверхэкспрессия, напротив, демонстрирует значительный антифибротический эффект при различных моделях воздействия токсикантов [36, 37]. Полученные данные свидетельствуют о том, что GCLC является не только ключевым ферментом метаболизма, но и потенциальной мишенью для терапевтических вмешательств при хронических заболеваниях печени.

Глутатион-S-трансфераза-тета (GSTT) является одним из древнейших и наиболее консервативных ферментов семейства GST [38]. Он играет центральную роль в биотрансформации II фазы системы элиминации ксенобиотиков, катализируя конъюгацию восстановленного глутатиона (GSH) с широким спектром электрофильных соединений, включая канцерогены, терапевтические препараты, токсины окружающей среды и продукты окислительного стресса [39-42]. Важно отметить, что Gstt1 экспрессируется не только в основном органе метаболической инактивации - печени, но и в эритроцитах, что подчеркивает его системную защитную функцию. Однако двойственная роль GSTT1, способного в определенных условиях выступать в качестве субстрата биоактивации некоторых галогенированных соединений (например, дибромэтана и дихлорметана) с образованием реакционноспособных и потенциально опасных промежуточных продуктов [43], делает изучение регуляции его экспрессии особенно важным для оценки индивидуальной чувствительности к токсикантам.

Несмотря на детально установленные обширные данные о биохимических свойствах GCLC и GSTT, их долгосрочная адаптивная динамика в условиях хронической интоксикации тиацетамидом остается недостаточно изученной. Большинство экспериментальных работ сосредоточено на гистологических изменениях, маркерах воспаления и фиброза на поздних стадиях процесса [44-48], в то время как комплексный анализ временных изменений экспрессии ключевых генов синтеза глутатиона (Gclc) и детоксикации (Gstt1), на протяжении всего периода формирования хронической патологии печени проводится редко. Предполагается, что устранение указанного пробела в исследованиях будет иметь важное значение для более глубокого понимания компенсаторных возможностей антиоксидантной системы и разработки новых терапевтических стратегий коррекции фиброза.

Целью работы явилось сравнительное изучение динамики экспрессии генов Gclc и Gstt1 в печени крыс на 50-й и 100-й день хронической интоксикации ТАА и оценка влияния на данные процессы двух новых комплексных соединений.

Материалы и методы. Исследование представляло собой хронический эксперимент, направленный на изучение токсического воздействия тиацетамида (ТАА) и оценку потенциального гепатопротекторного эффекта двух исследуемых веществ. Эксперимент проводили на 56 аутобредных половозрелых крысах-самцах с исходной массой тела 170-190 г. Животные были акклиматизированы к условиям вивария в течение 5 дней до начала исследования. Условия содержания включали стандартный 12-часовой световой режим, температуру 21-26 °С, свободный доступ к воде и стандартному рациону. Индивидуальная маркировка обеспечивала идентификацию каждой особи на протяжении всего периода наблюдений.

Для формирования групп применялся рандомизированный метод с распределением по массе тела, что обеспечило сопоставимость исходных параметров. Всего было сформировано 8 экспериментальных групп (n=7 в каждой). План исследования предусматривал изучение влияния трех основных факторов: продолжительности эксперимента (50 или 100 дней), применения токсиканта (ТАА) и введения препаратов коррекции. Детали дизайна исследования представлены ниже:

- Группа 1 выполняла функцию контрольной группы (К) на протяжении 50 дней. Животные получали эквивалентные объемы физиологического раствора внутривенно ежедневно в рабочие дни и внутривенно дважды в неделю.

- Группа 2 служила моделью острого токсического воздействия (50 дней). Крысы получали ТАА в дозе 50 мг/кг внутривенно дважды в неделю. За 1 час до каждой инъекции ТАА вводился физиологический раствор внутривенно.

- Группы 3 и 4 были сформированы для оценки действия препаратов коррекции на фоне 50-дневной интоксикации ТАА. Схема введения ТАА была идентична группе 2. За 1 час до инъекции ТАА крысы группы 3 получали гепатопротектор «Самеликс 400 мг» в дозе 25 мг/кг внутривенно, а группы 4 - исследуемое соединение МГ-10 в дозе 500 мг/кг внутривенно.

- Группа 5 использовалась в качестве

контрольной группы (К) на протяжении 100 дней. Животные получали физиологический раствор по той же схеме, что и в группе 1.

- Группа 6 моделировала хроническое токсическое воздействие (100 дней) и была аналогом группы 2 по схеме введения ТАА и физиологического раствора.

Группы 7 и 8 соответствовали группам 3 и 4 по всем параметрам, кроме продолжительности интоксикации ТАА, которая составила 100 дней, что позволило оценить долгосрочные эффекты коррекции.

Доза ТАА 50 мг/кг, вводимая внутривентриально дважды в неделю, была выбрана на основании литературных данных как эффективная для моделирования фиброза печени у крыс. В качестве препаратов коррекции использовались:

1. «Самеликс 400 мг» - коммерческий гепатопротектор, применяемый в дозе 25 мг/кг, что соответствует максимальной разовой дозе, рекомендованной производителем.

2. Соединение МГ-10 - комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с ацетилцистеином (Патент РФ № 2751632, 2021). Доза 500 мг/кг была выбрана как наиболее эффективная в предварительных экспериментах по изучению его антигипоксических свойств.

Ежедневно проводились общие клинические наблюдения, включавшие оценку поведения, состояния кожных покровов, шерсти, глаз, двигательной активности и наличие непроизвольных движений. Признаки интоксикации и летальность регистрировались дважды в день.

По окончании эксперимента животных выводили из исследования методом эвтаназии с использованием углекислого газа с последующей декапитацией. Все процедуры выполнялись в строгом соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных (ETS № 123) и Директиве ЕС 2010/63/EU от 22.09.2010.

Для проведения молекулярно-генетических исследований на 50-й и 100-й день эксперимента из печени животных выделяли

тотальную РНК с использованием реагента «Extract RNA» («Евроген», Россия) в соответствии с протоколом производителя. На выделенной матрице проводили синтез кДНК с применением набора MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)₁₅. Уровень экспрессии генов Gclc (Gene ID 25283, референсная мРНК последовательность согласно GenBank: NM_012815.2) и Gstt1 (Gene ID 25260, референсная мРНК последовательность согласно GenBank: NM_053293.2) анализировали методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия). В реакции использовали специфические праймеры и интеркалирующий краситель SYBR Green. Для нормализации уровня мРНК целевых генов использовали референсный ген Gapdh.

Статистическую обработку данных проводили на основе программного пакета SPSS Statistics 27.0 (IBM, USA). Распределение количественных признаков проверяли на нормальность с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения групп с нормальным распределением использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим применением апостериорных критериев Тьюки и Тамхейна. Для повышения надежности и воспроизводимости результатов использовали метод бутстрап (Bootstrap) с многократной генерацией выборок по методу Монте-Карло. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в тексте представлены в виде среднего арифметического значения и его стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение. Анализ экспрессии гена Gclc не показал статистически значимых сдвигов спустя 50 дней эксперимента (рис. 1). Минимальное значение было отмечено в группе ТАА + МГ-10 ($-6,91 \pm 0,39$ усл. ед.), максимальное – в группе отрицательного контроля (К-) ($-6,63 \pm 0,48$ усл. ед.). Показатели в группе положительного контроля (К+, $-6,84 \pm 0,37$ усл. ед.) и группе ТАА + Самеликс ($-6,76 \pm 0,27$ усл. ед.) были ниже, чем в К-, но эти различия не были значимыми ($p = 1,0$ для всех сравнений).

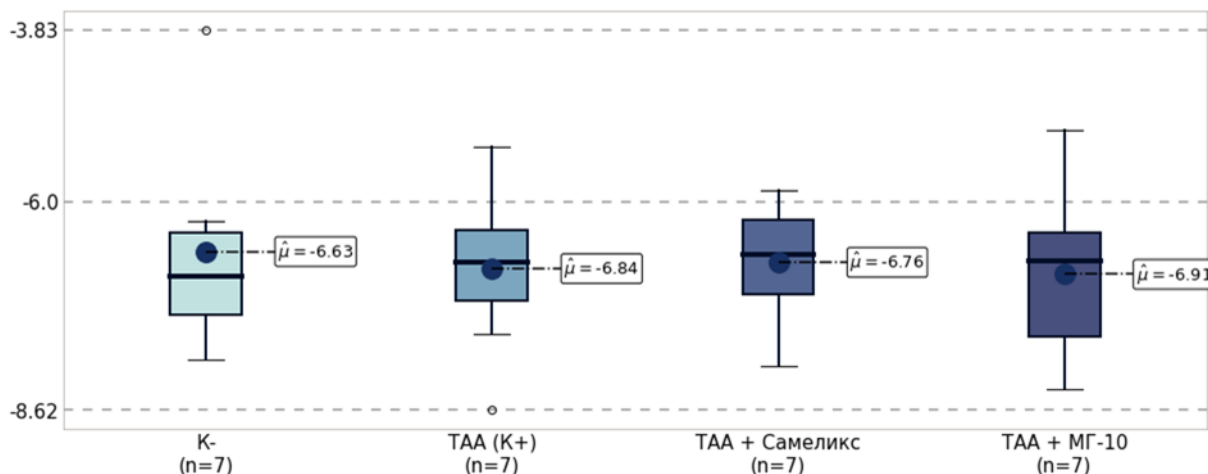


Рисунок 1 – Уровень экспрессии гена *Gclc* в ткани печени крыс через 50 дней эксперимента

На 50 дней эксперимента наименьший средний уровень экспрессии гена *Gstt1* был зарегистрирован в группе отрицательного контроля (К-) и составил $-4,01 \pm 0,36$ усл. ед. (рис. 2). Максимальное значение наблюдалось в группе положительного контроля (К+), где показатель достиг $-3,45 \pm 0,09$ усл. ед. Однако различия между этими группами, как и всеми остальными, не достигали порога статистической значимости ($p=0,769$). В группе, получавшей

комбинацию тиацетамида (ТАА) и препарата «Самеликс», средняя экспрессия составила $-3,72 \pm 0,19$ усл. ед., что незначительно отличалось от группы К- ($p=1,0$). Аналогично, в группе ТАА + МГ-10 показатель был равен $-3,60 \pm 0,36$ усл. ед., также не демонстрируя значимого различия ни с группой К- ($p=1,0$), ни с группой К+ ($p=1,0$). Сравнение двух экспериментальных групп (ТАА + Самеликс и ТАА + МГ-10) не выявило существенной разницы ($p=0,756$).

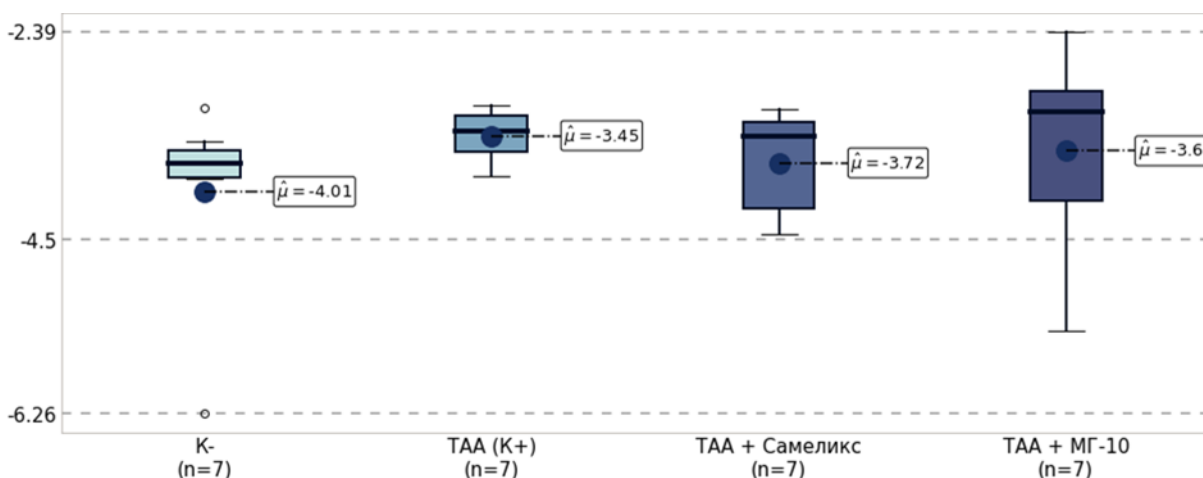


Рисунок 2 – Уровень экспрессии гена *Gstt1* в ткани печени крыс через 50 дней эксперимента

Через 100 дней от начала воздействия ТАА была обнаружена выраженная модуляция экспрессии гена *Gclc* (рис. 3). Наименьший уровень экспрессии, как и в случае с геном *Gstt1*, отмечался в группе положительного контроля (ТАА, К+), составляя $-4,36 \pm 0,62$ усл. ед., что незначительно отличалось от группы отрицательного контроля (К-, $-4,15 \pm 0,29$ усл. ед.; $p=0,762$). В группе ТАА + Самеликс показатель ($-3,99 \pm 0,09$ усл. ед.) также статистически не отличался от К- ($p=1,0$).

Наиболее значимый результат был

получен в группе, получавшей комбинацию ТАА и экспериментального препарата МГ-10. В этой группе уровень экспрессии гена *Gclc* достиг значения $-3,09 \pm 0,17$ усл. ед., что являлось статистически более высоким показателем по сравнению не только с группой отрицательного контроля (К-; $p=0,008$), но и с одной из опытных групп.

Так, прямое сравнение двух экспериментальных групп показало, что комбинация ТАА + МГ-10 оказывает существенно более сильное стимулирующее действие на

экспрессию гена *Gclc* по сравнению с ед. против $-3,99 \pm 0,09$ усл. ед. соответственно; комбинацией ТАА + Самеликс ($-3,09 \pm 0,17$ усл. ед. $p < 0,001$).

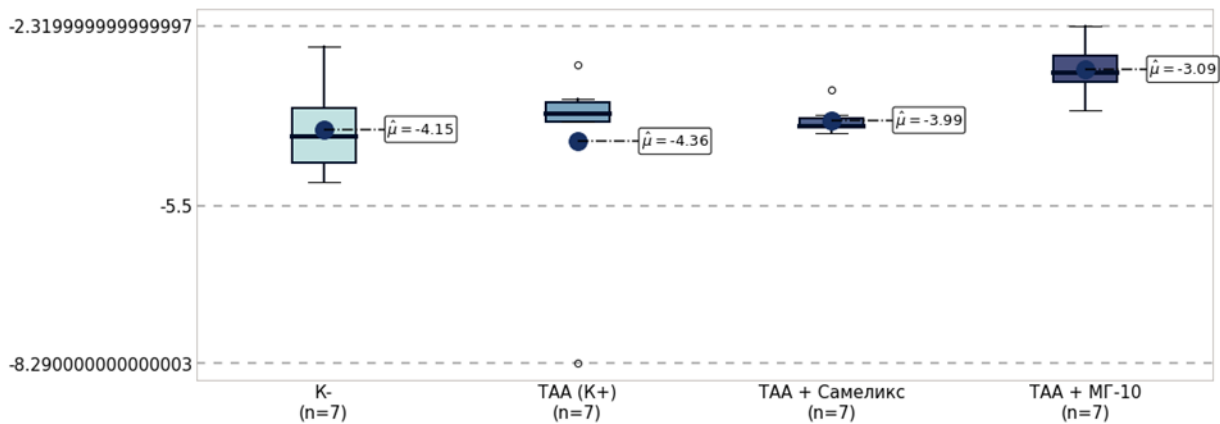


Рисунок 3 – Уровень экспрессии гена *Gclc* в ткани печени крыс через 100 дней эксперимента

По истечении 100 дней эксперимента наименьший уровень экспрессии гена *Gstt1* сохранялся в группе положительного контроля (ТАА, К+), составляя $-3,14 \pm 0,85$ усл. ед. Напротив, наибольшая экспрессия была зафиксирована в группе ТАА + МГ-10 ($-1,80 \pm 0,20$ усл. ед.). Для сравнения, в группе отрицательного контроля (К-) показатель был

зарегистрирован на отметке $-2,33 \pm 0,23$ усл. ед. Несмотря на наблюдаемые численные различия, ни одно из межгрупповых сравнений, включая сравнение группы ТАА + МГ-10 с группой К- ($p = 0,515$), не достигло статистической значимости. Различия между группами ТАА + Самеликс и ТАА + МГ-10 также были незначимы ($p = 0,555$) (рис. 4).

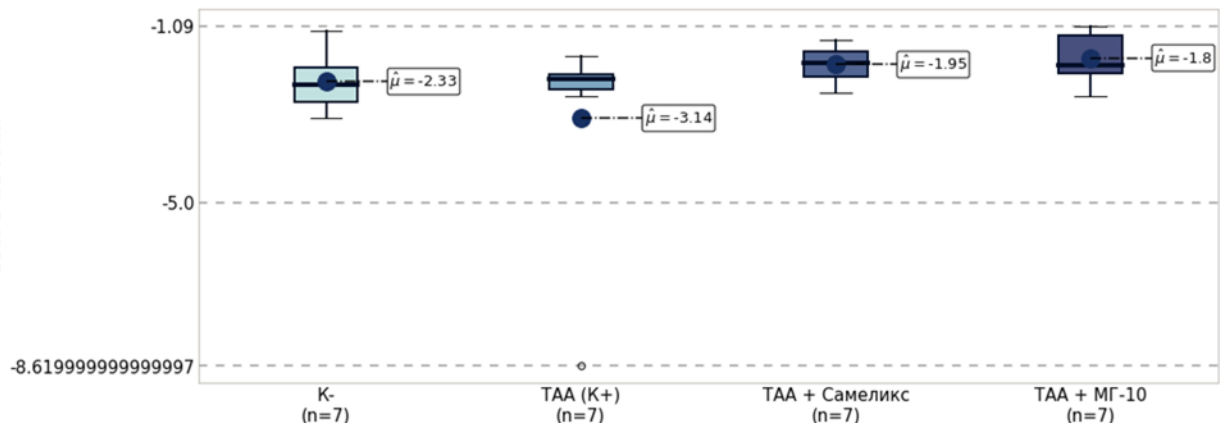


Рисунок 4 – Уровень экспрессии гена *Gstt1* в ткани печени крыс через 100 дней эксперимента

Настоящее исследование было направлено на изучение влияния экспериментального комплекса МГ-10 и препарата «Самеликс» в отношении экспрессии ключевых генов антиоксидантной защиты, *Gclc* и *Gstt1*, в ткани печени крыс в условиях хронического токсического стресса, индуцированного тиацетамидом (ТАА). Анализ экспрессии проводился на двух временных точках – 50 и 100 дней, что позволило оценить как краткосрочные адаптации, так и долгосрочные эффекты воздействия изучаемых

соединений.

На первом этапе эксперимента (50 дней) статистически значимых изменений в уровне экспрессии гена *Gclc*, кодирующего каталитическую субъединицу основного фермента синтеза глутатиона - глутамат-цистеин-лигазы (GCL), не обнаружено. Этот ген отвечает за синтез фермента, который катализирует первую и лимитирующую стадию образования глутатиона из аминокислот-предшественников, тем самым играя центральную роль в регуляции его гомеостаза

[49]. Через 50 дней эксперимента экспрессия Gclc оставалась стабильной во всех группах, включая группу ТАА (К+). Данный результат представляется не вполне ожидаемым, поскольку ТАА, являясь известным проксидантом, обладает свойственной способностью истощать клеточные пулы GSH [50], что закономерно должно приводить к активации транскрипции генов его биосинтеза. Однако, учитывая хронический характер воздействия (50 дней регулярных инъекций ТАА), наблюдаемая стабильность экспрессии может быть следствием не отсутствия выраженности ответа, а адаптационной перестройки организма. Вполне вероятно, что заданные временные рамки эксперимента (50 дней) не охватили острую фазу компенсаторной активации гена Gclc, которая могла иметь место на более ранних стадиях. К этому моменту организм, возможно, уже прошел пиковую нагрузку и находился в состоянии динамического равновесия, при котором текущей скорости синтеза GSH было достаточно для противодействия хроническому оксидативному стрессу.

Аналогичная картина наблюдалась и для гена Gstt1. Несмотря на наличие тенденции к повышению экспрессии в группах, получавших ТАА в комбинации с препаратами (ТАА+Самеликс и ТАА+МГ-10) по сравнению с отрицательным контролем (К-), различия не достигли порога значимости. Гены Gstt кодируют ферменты из семейства глутатион-S-трансфераз (GST), которые играют важнейшую роль в детоксикации АФК и других побочных продуктов окислительного стресса [51]. Защитная функция GST особенно важна в печени, где происходит активная нейтрализация ксенобиотиков [52]. Наблюдаемое отсутствие статистически значимой активации гена Gstt1, с одной стороны, может быть связано с ограниченной способностью окислительного стресса, вызванного ТАА, с другой стороны – с активацией альтернативных путей детоксикации. Примечательно, что максимальные значения экспрессии отмечались в группе положительного контроля (К+, ТАА), что отражает компенсаторный ответ гепатоцитов на токсическое воздействие. Отсутствие статистически значимого усиления данной реакции на фоне применения МГ-10 и Самеликса могут свидетельствовать о реализации их протекторных свойств через механизмы, не связанные с прямой регуляцией экспрессии Gstt1.

Принципиальные изменения в

эффективности препаратами коррекции были зафиксированы на 100-й день эксперимента, что подтверждает важность длительности наблюдения для оценки гепатопротекторных свойств исследуемых соединений. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений в экспрессии Gstt1, в группе ТАА+МГ-10 наблюдалась выраженная тенденция к её повышению. В то же время были получены статистически значимые данные по гену Gclc.

Через 100 дней в группе положительного контроля (ТАА, К+) была зафиксирована наименьшая экспрессия Gclc, что свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей антиоксидантной системы при длительном токсическом воздействии. Как показано в научных работах [53, 54], хронический окислительный стресс, при прогрессировании патологического процесса, приводит к подавлению синтеза основных антиоксидантных ферментов и дисфункции митохондрий. Настоящее исследование предоставляет дополнительные доказательства в поддержку указанных положений. Вместе с тем, в группе ТАА+Самеликс экспрессия Gclc также не имела значимых отличий от контрольных значений. Проведенный анализ подтверждает ограниченную эффективность аденозилметионина как стимулятора биосинтеза в использованной экспериментальной модели, несмотря на то, что его хорошо изученные биохимические свойства предполагают активное участие в метилировании и метаболических путях синтез глутатиона [55].

Основным результатом, полученным в ходе исследования, стало статистически значимое увеличение экспрессии гена Gclc в группе, получавшей комбинацию ТАА и МГ-10. Показатель в этой группе ($-3,09 \pm 0,17$ усл ед.) превышал не только уровень в группе К- ($p=0,008$), но и, что особенно важно, в группе ТАА+Самеликс ($p<0,001$). Полученные данные убедительно демонстрируют выраженное стимулирующее воздействие комплекса МГ-10 на центральное звено биосинтеза глутатиона при длительном токсическом стрессе.

Результаты исследования требуют детального объяснения с учетом состава изучаемых препаратов. «Самеликс», действующим началом которого является аденозилметионин, оказывает свое действие преимущественно через участие в реакциях трансметилирования и транссульфатирования. Несмотря на способность аденозилметионина выступать предшественником цистеина, его

влияние на биосинтез глутатиона носит опосредованный характер. Этот эффект становится особенно ограниченным в условиях выраженного и длительного окислительного стресса, в процессе которого может наблюдаться ингибирование ферментов транссульфурационного пути [56].

Механизм действия МГ-10 представляется более комплексным и синергичным. Во-первых, ацетилцистеин в его составе выполняет двоякую функцию. С одной стороны, он является прямым предшественником L-цистеина, лимитирующей аминокислоты в синтезе GSH, тем самым напрямую увеличивая внутриклеточный пул глутатиона. С другой стороны, ацетилцистеин обладает собственной антиоксидантной активностью и способностью напрямую нейтрализовывать реактивные формы кислорода [57-59]. Во-вторых, другой компонент комплекса, 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил), как известно, проявляет свойства иммуномодулятора и регенераторного агента [60, 61]. Можно предположить, что его присутствие способствовало неспецифическому усилению репаративных процессов в гепатоцитах и снижению уровня воспаления, что, в свою очередь, создавало более благоприятный фон для функционирования антиоксидантных систем.

Таким образом, наблюдаемое на 100-й день выраженное действие МГ-10 на экспрессию Gclc, вероятно, является следствием взаимного усиления эффектов, входящих в его состав веществ. Благодаря наличию ацетилцистеина появилась возможность прямого обеспечения субстратом и предотвращение критического истощения GSH на ранних стадиях, в то время как оксиметилурацил модулировал общий клеточный ответ на стресс, возможно, через влияние на провоспалительные сигнальные пути (например, NF-κB). Длительное комбинированное воздействие компонентов, предположительно, инициировало активацию основного регуляторного гена синтеза глутатиона - Gclc, что свидетельствует об эффективной клеточной адаптации и восстановлении функционального состояния антиоксидантной системы. Параллельно, применение аденозилметионина («Самеликс») не вызвало формирования сопоставимой по выраженности и устойчивости компенсаторной реакции.

Заключение. На 50-й день хронической интоксикации ТАА не было выявлено значимой модуляции экспрессии ни гена Gclc, ни гена Gstt1. Это позволяет предположить, что

выбранная временная точка, вероятно, не совпала с фазой острой транскрипционной адаптации, и к данному сроку система антиоксидантной защиты уже достигла состояния динамического равновесия. Наиболее существенные изменения были зафиксированы на 100-й день эксперимента: выявлено статистически значимое повышение экспрессии ключевого гена синтеза глутатиона, Gclc, в группе, получавшей комплекс МГ-10. Важно отметить, что данный эффект был значимо выражен не только по сравнению с группой отрицательного контроля, но и, что принципиально, превосходил результат в группе сравнения, получавшей стандартный гепатопротектор «Самеликс». Полученные данные позволяют предположить, что комбинация ацетилцистеина и 5-гидрокси-6-метилурацила в составе комплекса МГ-10 оказывает выраженное стимулирующее действие на экспрессию лимитирующего гена биосинтеза глутатиона в условиях длительной токсической нагрузки. Следовательно, в настоящей экспериментальной модели хронической интоксикации, МГ-10 демонстрирует более выраженный стимулирующий эффект на экспрессию гена Gclc в сравнении с препаратом «Самеликсом».

Литература.

1. Schyman P., Printz R.L., Estes S.K., Boyd K.L., Shiota M., Wallqvist A. (2018). Identification of the Toxicity Pathways Associated With Thioacetamide-Induced Injuries in Rat Liver and Kidney. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1272. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01272>
2. Allen J.H. (2013). The wicked problem of chemicals policy: opportunities for innovation. *J Environ Stud Sci*, 3, 101-108. <https://doi.org/10.1007/s13412-013-0117-0>
3. Kaur S., Sharma D., Singh A.P., Kaur S. (2019). Amelioration of hepatic function, oxidative stress, and histopathologic damages by Cassia fistula L. fraction in thioacetamide-induced liver toxicity. *Environmental science and pollution research international*, 26(29), 29930-29945. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06158-y>
4. Koppula S., Yum M.J., Kim J.S., Shin G.M., Chae Y.J., Yoon T., Chun C.S., Lee J.D., Song M. (2017). Anti-fibrotic effects of *Orostachys japonicus* A. Berger (Crassulaceae) on hepatic stellate cells and thioacetamide-induced fibrosis in rats. *Nutrition research and practice*, 11(6), 470-478. <https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.6.470>
5. El Awdan S.A., Abdel Rahman R.F., Ibrahim H.M., Hegazy R.R., El Marasy S.A., Badawi

- M., Arbid M.S. (2019). Regression of fibrosis by cilostazol in a rat model of thioacetamide-induced liver fibrosis: Up regulation of hepatic cAMP, and modulation of inflammatory, oxidative stress and apoptotic biomarkers. *PLoS one*, 14(5), e0216301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216301>
6. Alegre F., Pelegrin P., Feldstein A.E. (2017). Inflammasomes in Liver Fibrosis. *Seminars in liver disease*, 37(2), 119-127. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601350>
7. Mousa A.A., El-Gansh H.A.I., Eldaim M.A.A., Mohamed M.A.E., Morsi A.H., El Sabagh H.S. (2019). Protective effect of Moringa oleifera leaves ethanolic extract against thioacetamide-induced hepatotoxicity in rats via modulation of cellular antioxidant, apoptotic and inflammatory markers. *Environmental science and pollution research international*, 26(31), 32488-32504. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06368-4>
8. Zhao Y., Liu X., Ding C., Gu Y., Liu W. (2021). Dihydromyricetin Reverses Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis Through Inhibiting NF- κ B-Mediated Inflammation and TGF- β 1-Regulated of PI3K/Akt Signaling Pathway. *Frontiers in pharmacology*, 12, 783886. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.783886>
9. Jantararussamee C., Rodniem S., Taweechotipatr M., Showpittapornchai U., Pradidarcheep W. (2021). Hepatoprotective Effect of Probiotic Lactic Acid Bacteria on Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 13(1), 40-50. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09663-6>
10. Hajovsky H., Hu G., Koen Y., Sarma D., Cui W., Moore D.S., Staudinger J.L., Hanzlik R.P. (2012). Metabolism and toxicity of thioacetamide and thioacetamide S-oxide in rat hepatocytes. *Chemical research in toxicology*, 25(9), 1955-1963. <https://doi.org/10.1021/tx3002719>
11. Yogalakshmi B., Viswanathan P., Anuradha C.V. (2010). Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats. *Toxicology*, 268(3), 204-212. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.018>
12. Hessien M.H., El-Sharkawi I.M., El-Barbary A.A., El-Beltagy D.M., Snyder N. (2010). Non-invasive index of liver fibrosis induced by alcohol, thioacetamide and Schistosomal infection in mice. *BMC gastroenterology*, 10, 53. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-53>
13. Kadir F.A., Othman F., Abdulla M.A., Hussan F., Hassandarvish P. (2011). Effect of *Tinospora crispa* on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Indian journal of pharmacology*, 43(1), 64-68. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.75673>
14. Alshawsh M.A., Abdulla M.A., Ismail S., Amin Z.A. (2011). Hepatoprotective Effects of *Orthosiphon stamineus* Extract on Thioacetamide-Induced Liver Cirrhosis in Rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2011, 103039. <https://doi.org/10.1155/2011/103039>
15. Zhang H., Xu J. (2024). Unveiling thioacetamide-induced toxicity: Multi-organ damage and omitted bone toxicity. *Human & experimental toxicology*, 43, 9603271241241807. <https://doi.org/10.1177/09603271241241807>
16. Wang K., Deng Y., Zhang J., Cheng B., Huang Y., Meng Y., Zhong K., Xiong G., Guo J., Liu Y., Lu H. (2021). Toxicity of thioacetamide and protective effects of quercetin in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Environmental toxicology*, 36(10), 2062-2072. <https://doi.org/10.1002/tox.23323>
17. Iqbal M.J., Kabeer A., Abbas Z., Siddiqui H.A., Calina D., Sharifi-Rad J., Cho W.C. (2024). Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell communication and signaling: CCS*, 22(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>
18. Cuong D.M., Yang S.H., Kim J.S., Moon J.Y., Choi J., Go G.M., Cho S.K. (2024) Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activity and identification of bioactive compound from the marine diatom, *Odontella aurita*. *Appl Biol Chem*, 67, 46. <https://doi.org/10.1186/s13765-024-00898-3>
19. Deepu V., Rai V., Agrawal D.K. (2024). Quantitative Assessment of Intracellular Effectors and Cellular Response in RAGE Activation. *Archives of internal medicine research*, 7(2), 80-103. <https://doi.org/10.26502/aimr.0168>
20. Ageeva T., Rizvanov A., Mukhamedshina Y. (2024). NF- κ B and JAK/STAT Signaling Pathways as Crucial Regulators of Neuroinflammation and Astrocyte Modulation in Spinal Cord Injury. *Cells*, 13(7), 581. <https://doi.org/10.3390/cells13070581>
21. Vaidya A., Kale V.P. (2015). TGF- β signaling and its role in the regulation of hematopoietic stem cells. *Systems and synthetic biology*, 9(1-2), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11693-015-9161-2>
22. Zhang Z., Yao Z., Zhao S., Shao J., Chen A., Zhang F., Zheng S. (2017). Interaction between autophagy and senescence is required for dihydroartemisinin to alleviate liver fibrosis. *Cell death & disease*, 8(6), e2886. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.255>
23. Zhang Y.E. (2017). Non-Smad Signaling Pathways of the TGF- β Family. *Cold Spring Harbor*

- perspectives in biology, 9(2), a022129. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022129>
24. Jomova K., Alomar S.Y., Alwasel S.H., Nepovimova E., Kuca K., Valko M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of toxicology*, 98(5), 1323-1367. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>
25. Sánchez-Gómez F.J., Díez-Dacal B., García-Martín E., Agúndez J.A., Pajares M.A., Pérez-Sala D. (2016). Detoxifying Enzymes at the Cross-Roads of Inflammation, Oxidative Stress, and Drug Hypersensitivity: Role of Glutathione Transferase P1-1 and Aldose Reductase. *Frontiers in pharmacology*, 7, 237. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00237>
26. Leonel C., Gelaleti G.B., Jardim B.V., Moschetta M.G., Regiani V.R., Oliveira J.G., Zuccari D.A. (2014). Expression of glutathione, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase pi in canine mammary tumors. *BMC veterinary research*, 10, 49. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-49>
27. Gomar S., Bou R., Puertas F.J., Miranda M., Romero F.J., Romero B. (2025). Current Insights into Glutathione Depletion in Adult Septic Patients. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(9), 1033. <https://doi.org/10.3390/antiox14091033>
28. Lu S.C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(5), 3143-3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>
29. Fu N., Li D., Li W., Zhao W., Zhang S., Liu L., Zhao S., Du J., Kong L., Wang R., Zhang Y., Nan Y. (2020). Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit Attenuated Hepatitis C Virus-Related Liver Fibrosis and Suppressed Endoplasmic Reticulum Stress. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 199. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00199>
30. Franklin C.C., Backos D.S., Mohar I., White C.C., Forman H.J., Kavanagh T.J. (2009). Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase. *Molecular aspects of medicine*, 30(1-2), 86-98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.009>
31. Lu S.C. (2009). Regulation of glutathione synthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30(1-2), 42-59. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.005>
32. Li W., Tian Y., Wen X., Bi X., Sun Y. (2025). Liver metabolomics and Gut microbiota analysis reveal the alleviation mechanism of wheat bran polyphenols on alcoholic liver disease. *Food Bioscience*, 1, 107457.
33. Hardesty J.E., Warner J.B., Wilkey D.W., Phinney B.S., Salemi M.R., Merchant M.L., McClain C.J., Warner D.R., Kirpich I.A. (2024). Hepatic Proteomic Changes Associated with Liver Injury Caused by Alcohol Consumption in Fpr2^{-/-} Mice. *International journal of molecular sciences*, 25(18), 9807. <https://doi.org/10.3390/ijms25189807>
34. Wang H., Wang H., Xiu T., Zhang X., Tang Y., Zhang W., Zhang W., Li P., Tang B. (2025). A "Cocktail" Fluorescent Probe for Multi-ROS Imaging Unveils Ferroptosis-Driven Liver Fibrosis Development. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 64(35), e202506728. <https://doi.org/10.1002/anie.202506728>
35. Chen Y., Johansson E., Yang Y., Miller M.L., Shen D., Orlicky D.J., Shertzer H.G., Vasiliou V., Nebert D.W., Dalton T.P. (2010). Oral N-acetylcysteine rescues lethality of hepatocyte-specific Gclc-knockout mice, providing a model for hepatic cirrhosis. *Journal of hepatology*, 53(6), 1085-1094. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.028>
36. Wang H., Ma J.L., Yang Y.G., Song Y., Wu J., Qin Y.Y., Zhao X.L., Wang J., Zou L.L., Wu J.F., Li J.M., Liu C.B. (2016). Efficient therapeutic delivery by a novel cell-permeant peptide derived from KDM4A protein for antitumor and antifibrosis. *Oncotarget*, 7(31), 49075-49090. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8682>
37. Ramani K., Tomasi M.L., Yang H., Ko K., Lu S.C. (2012). Mechanism and significance of changes in glutamate-cysteine ligase expression during hepatic fibrogenesis. *The Journal of biological chemistry*, 287(43), 36341-36355. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.370775>
38. Suthar P.C. (2017) Glutathione S-transferases: a brief on classification and GSTM1-T1 activity. *Int J Pharm Sci Res*, 8(3), 1023-1027. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(3\).1023-27](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(3).1023-27)
39. Sadafi S., Choubsaz P., Kazemeini S.M.M., Imani M.M., Sadeghi M. (2024). Glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1) deletion polymorphism and susceptibility to head and neck carcinoma: a systematic review with five analyses. *BMC cancer*, 24(1), 885. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12618-7>
40. Hidaka A., Sasazuki S., Matsuo K., Ito H., Charvat H., Sawada N., Shimazu T., Yamaji T., Iwasaki M., Inoue M., Tsugane S., JPHC Study Group (2016). CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. *International journal of cancer*, 139(4), 759-768. <https://doi.org/10.1002/ijc.30130>
41. Kasthurinaidu S.P., Ramasamy T.,

- Ayyavoo J., Dave D.K., Adroja D.A. (2015). GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach. *PloS one*, 10(4), e0118660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118660>
42. Suthar P.C., Purkait P., Uttaravalli K., Sarkar B.N., Ameta R., Sikdar M. (2018). Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotype frequency distribution among four tribal populations of western India. *Journal of genetics*, 97(1), 11-24.
43. Krajka-Kuźniak V., Szaefer H., Baer-Dubowska W. (2008). Hepatic and extrahepatic expression of glutathione S-transferase isozymes in mice and its modulation by naturally occurring phenolic acids. *Environmental toxicology and pharmacology*, 25(1), 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2007.08.005>
44. Andreev V., Tsyrukunov V., Kondratovich I. (2021). Morphological Monitoring of Experimental Liver Fibrosis in Rats. *Hepatology and Gastroenterology*, 5, 150-160. [10.25298/2616-5546-2021-5-2-150-160](https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-150-160)
45. Traber P.G., Chou H., Zomer E., Hong F., Klyosov A., Fiel M.I., Friedman S.L. (2013). Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PloS one*, 8(10), e75361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075361>
46. Enciso N., Amiel J., Fabián-Domínguez F., Pando J., Rojas N., Cisneros-Huamaní C., Nava E., Enciso J. (2022). Model of Liver Fibrosis Induction by Thioacetamide in Rats for Regenerative Therapy Studies. *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*, 2022, 2841894. <https://doi.org/10.1155/2022/2841894>
47. Jang Y.O., Kim M.Y., Cho M.Y., Baik S.K., Cho Y.Z., Kwon S.O. (2014). Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis in a thioacetamide-induced cirrhotic rat model. *BMC gastroenterology*, 14, 198. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0198-6>
48. Nishi K., Yagi H., Ohtomo M., Nagata S., Udagawa D., Tsuchida T., Morisaku T., Kitagawa Y. (2023). A thioacetamide-induced liver fibrosis model for pre-clinical studies in microminipig. *Scientific reports*, 13(1), 14996. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42144-8>
49. Yang H., Zhang Z., Feng N., Zhao K., Zhang Y., Yin X., Zhu G., Wang Z., Yan X., Li X., Li Z., Wang Q., Qi Y., Zhao P., He T., Wang K. (2025). CENPT prevents renal cell carcinoma against ferroptosis by enhancing the synthesis of glutathione. *Cell death & disease*, 16(1), 517. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07848-x>
50. Almohawes Z.N., Okail H.A., Al-Megrin W.A., El-Khadragy M.F., Ibrahim M.A., Fathalla A.S., Soliman D., Mohamed S.R. (2025). The cardioprotective effect of whey protein against thioacetamide-induced toxicity through its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects in male albino rats. *Frontiers in veterinary science*, 12, 1590722. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1590722>
51. Cagnim Nuevo L.V., Piatto V.B., Fava Spessoto L.C. (2025). Molecular Approach of Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia: Relationship of GSTM1 and GSTT1 Genes. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 34(3), 201-211. <https://doi.org/10.1159/000543466>
52. Sies H., Mailloux R.J., Jakob U. (2024). Fundamentals of redox regulation in biology. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 25(9), 701-719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>
53. Sharifi-Rad M., Anil Kumar N.V., Zucca P., Varoni E.M., Dini L., Panzarini E., Rajkovic J., Tsouh Fokou P.V., Azzini E., Peluso I., Prakash Mishra A., Nigam M., El Rayess Y., Beyrouthy M.E., Polito L., Iriti M., Martins N., Martorell M., Docea A.O., Setzer W.N., Calina D., Cho W.C., Sharifi-Rad J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
54. Zhan S., Wu L., Lv Y., Huang W., Ge C., Hu Z., Shen X., Lin G., Yu D., Liu B. (2025). *Lactobacillus reuteri* alleviates diquat induced hepatic impairment and mitochondrial dysfunction via activation of the Nrf2 antioxidant system and suppression of NF- κ B inflammatory response. *Poultry science*, 104(5), 104997. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2025.104997>
55. Fernández-Ramos D., Lopitz-Otsoa F., Lu S.C., Mato J.M. (2025). S-Adenosylmethionine: A Multifaceted Regulator in Cancer Pathogenesis and Therapy. *Cancers*, 17(3), 535. <https://doi.org/10.3390/cancers17030535>
56. Xi C., Pang J., Xue W., Cui Y., Jiang N., Zhi W., Shi H., Horuzsko A., Pace B.S., Zhu X. (2025). Transsulfuration pathway activation attenuates oxidative stress and ferroptosis in sickle primary erythroblasts and transgenic mice. *Communications biology*, 8(1), 15. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07424-7>
57. Galicia-Moreno M., Monroy-Ramirez H.C., Caloca-Camarena F., Arceo-Orozco S., Muriel P., Sandoval-Rodríguez A., García-Bañuelos J., García-González A., Navarro-Partida J., Armendariz-Borunda J. (2025). A new opportunity for N-acetylcysteine. An outline of its classic

antioxidant effects and its pharmacological potential as an epigenetic modulator in liver diseases treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 398(3), 2365-2386. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03539-0>

58. Raji, P., Seyedalipour, B., Yaqubi, S., Hosseini, S. M., & Hajizadeh Moghaddam, A. (2025). Mitigation of fenvalerate-induced oxidative stress in the liver and brain by garlic extract and N-acetylcysteine in rats: a biochemical and histopathological study. *International journal of environmental health research*, 1-18. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09603123.2025.2540472>

59. Ntamo Y., Ziqubu K., Chellan N., Nkambule B.B., Nyambuya T.M., Mazibuko-Mbeje S.E., Gabuza K.B., Orlando P., Tiano L., Dlodla P.V. (2022). Clinical use of N-acetyl cysteine during liver

transplantation: Implications of oxidative stress and inflammation as therapeutic targets. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 147, 112638. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112638>

60. Gimadieva A.R., Khazimullina Y.Z., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. (2022). A Procedure for Preparing Effective Immunomodulators and Antioxidants: 5-Hydroxy-6-methyluracil and 5-Hydroxy-1,3,6-trimethyluracil. *Russ J Appl Chem*, 95, 436-441. <https://doi.org/10.1134/S1070427222030144>

61. Khazimullina Y.Z., Gimadieva A.R., Khairullina V.R., Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Mustafin A.G. (2025). Synthesis and Study of the Hepatoprotective Activity of New Uracil Derivatives. *Russ J Bioorg Chem*, 51, 117-127. <https://doi.org/10.1134/S1068162025010157>