УДК 615.9172/9 DOI: 10.5281/zenodo.19179596 EDN: UXZDGJ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТИОАЦЕТАМИДОМ И НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ У КРЫС

© 2026. ***Д. А. Смолянкин, А. О. Хмель, Т. Г. Якупова, А. А. Гизатуллина, Н. Ю. Хуснутдинова, Э. Ф. Репина, Ю. В. Рябова, Д. О. Каримов, А. Р. Гимадиева***

Проведена сравнительная оценка влияния гепатопротекторов, адеметионина (АДМ) и комплексного соединения МГ-10, с использованием модели хронической интоксикации крыс тиоацетамидом (ТАА), на показатели липидного обмена. Методом ферментативного колориметрического анализа в сыворотке крови определяли концентрацию триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ХСТ) на 50-е и 100-е сутки. Установлено, что МГ-10 оказывал выраженный гипотриглицеридемический эффект как на промежуточном, так и на заключительном этапе исследования. К 100-му дню в группе ТАА+МГ-10 выявлено статистически значимое повышение ХСТ при сохранении сниженного уровня ТГ. Применение АДМ приводило к менее выраженному уменьшению содержания триглицеридов. Результаты демонстрируют возможное комплексное корригирующее влияние МГ-10 на метаболизм липидов при ТАА-индуцированном повреждении печени.

Ключевые слова: тиоацетамид; липидный обмен; триглицериды; общий холестерин; адеметионин; МГ-10; гепатопротекция; хроническая интоксикация; экспериментальная модель; крысы.

Введение. Токсические гепатиты представляют собой серьёзную проблему для мирового здравоохранения. Они вносят существенный вклад в показатели смертности и утраты лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [1]. Традиционно в этиологии заболеваний печени преобладают такие факторы, как вирусные гепатиты и злоупотребление алкоголем [2], однако современные гипотезы смещают акцент в сторону иных причин. Так, актуальные научные данные подтверждают важную роль экзогенных агентов, а именно воздействие ксенобиотиков окружающей среды, на живые организмы [3, 4]. К ним относятся промышленные химикаты, пестициды, фармацевтические препараты, пластификаторы, пер- и полифторалкильные вещества (PFAS), тяжелые металлы [5, 6]. Человек подвергается воздействию токсикантов через пищу, воду, воздух и кожу, а также в период внутриутробного развития через плаценту [7]. Будучи центральным органом метаболизма и детоксикации, печень является основной мишенью для поступающих ксенобиотиков, что определяет высокую уязвимость к токсическим повреждениям [8, 9].

Вместе с тем, печень является важным звеном в регуляции липидного обмена. Именно гепатоциты поглощают из крови и расщепляют эфиры холестерина и фосфолипиды, а также синтезируют их. Ключевым моментом в транспорте липидов является образование глобулинов для формирования транспортных молекул (липопротеинов высокой плотности – ЛПВП, низкой – ЛПНП, промежуточной, очень низкой – ЛПОНП). В гепатоцитах происходит превращение избытка углеводов в свободные жирные кислоты, которые представляют собой наиболее компактную и энергоэффективную форму запасания питательных веществ. В печени при падении уровня глюкозы в крови происходит катаболизм жирных кислот с превращением их либо непосредственно в энергию, либо в кетоновые тела, служащие альтернативным энергетическим субстратом. Часть эфиров холестерина гепатоциты способны преобразовывать в желчные кислоты, которые затем выделяются с желчью в просвет двенадцатиперстной кишки. В связи с этим, нарушения в работе гепатобилиарной

системы способны вызывать сбои в метаболизме липидов, что создает патогенетическую основу для развития ряда заболеваний, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [10].

Многочисленные научные исследования демонстрируют, что такие промышленные загрязнители, как PFAS, полихлорированные бифенилы, диоксины, бисфенол А, фталаты и другие токсиканты, способны индуцировать стеатоз и прогрессирование НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита и фиброза [11–13]. Ксенобиотики нарушают деятельность ядерных рецепторов, регулирующих липогенез и окисление жирных кислот [14, 15], а также вызывают митохондриальную дисфункцию [16–19].

Создание экспериментальных моделей служит основным подходом для воспроизведения и детального изучения фиброгенеза *in vivo* и *in vitro*. Среди множества химических соединений, тиоацетамид (ТАА), используемый с 1948 года [20], остаётся классическим и широко применяемым агентом для моделирования токсического поражения печени и последующего развития фиброза у лабораторных животных [21–24]. При гистологических исследованиях ТАА-индуцированного фиброза у крыс, авторами были отмечены характерные специфические признаки: накопление коллагеновых волокон, развитие диффузного фиброза и формирование регенеративных узлов [25, 26]. Данная модель воспроизводит схожие гистопатологические и биохимические изменения, наблюдаемые при патологии в организме человека, что определяет её ценность для доклинических исследований.

ТАА не обладает прямой гепатотоксичностью, однако в результате метаболической биоактивации в печени, при участии ферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C6, CYP2E1, CYP3A2) и микросомальных флавинадениндинуклеотид-содержащих монооксигеназ, преобразуется в высокореактивные метаболиты: тиоацетамид-S-оксид (TASO) и тиоацетамид-S-диоксид (ТАА-SO_2) [27–29]. Данные соединения действуют как активные формы кислорода (АФК), инициируя перекисное окисление липидов гепатоцеллюлярных мембран [30], что приводит к развитию выраженного окислительного стресса. Биохимическими маркерами повреждения является повышение уровня малонового диальдегида и активности печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [31].

Далее, образовавшиеся реактивные метаболиты ТАА, формируют прочные комплексы с клеточными белками и липидами, вызывая усиление токсического эффекта. Поврежденные гепатоциты, в свою очередь, высвобождают медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли и интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-6) [32–34]. Важнейшую роль в запуске и поддержании воспалительного ответа играют клетки Купфера [35], которые способствуют дальнейшей активации звездчатых клеток печени и усилению фиброгенеза [36, 37]. Окислительный стресс и воспаление тесно взаимосвязаны в патогенезе ТАА-индуцированного фиброза. АФК стимулируют работу основных провоспалительных и профибротических сигнальных путей, включая ядерный фактор κB (NF-κB) и, так называемый, путь трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) [38, 39].

Известно, что острое воздействие ТАА может подавлять секрецию желчи, вызывая холестатические повреждения в печени [40, 41], однако динамика изменений липидного профиля при длительном воздействии поллютанта изучена недостаточно. В частности, представляет научный и практический интерес системное сопоставление изменений основных показателей на различных стадиях токсического процесса.

Многочисленные данные экспериментальных работ подтверждают эффективность гепатопротекторов различной природы в регуляции липидного обмена. Фитопрепараты и натуральные вещества способны потенциально корригировать дислипидемию, возникающую при поражении органа-мишени. В частности, силимарин и ресвератрол обнаруживают защитные для печени свойства, отчасти благодаря их антиоксидантному и противовоспалительному действию. Куркумин и кверцетин также проявляют аналогичную активность в экспериментальных условиях [42].

Синтетические и полусинтетические гепатотропные препараты характеризуются детально изученным прямым влиянием на липидный профиль. Так, адеметионин играет центральную роль в метаболизме фосфолипидов и процессе трансметилирования. При его дефиците нарушается процесс выведения триглицеридов (ТГ) в составе ЛПОНП, что приводит к их накоплению в печени [43]. Клинические исследования показали, что терапия адеметионином у пациентов с НАЖБП способствует снижению уровня ТГ и общего холестерина, а также нормализации уровня трансаминаз [44]. Другой препарат, бициклол, согласно метаанализу, аналогично оказывает положительное влияние [45]. N-ацетилцистеин, мощный антиоксидант, улучшает функцию печени, в том числе путем ослабления окислительного стресса и воспаления, которые лежат в основе нарушения липидного метаболизма [46]. Витамин Е (альфа-токоферол) в исследованиях демонстрировал способность уменьшать гистологические проявления стеатоза и воспаления, однако его влияние на фиброз противоречиво, учитывая, что определенные вопросы безопасности ограничивают применение [47]. Производные пиримидина, такие как 5-гидрокси-6-метилурацил, обладают выраженными гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, регулируют процессы перекисного окисления липидов и стабилизируют клеточные мембраны [48].

С учётом вышеизложенного, **целью исследования** явилась оценка влияния адеметионина и комплексного соединения МГ-10 на динамику показателей липидного обмена (общего холестерина и триглицеридов) в сыворотке крови крыс на 50-й и 100-й день экспериментального моделирования хронической интоксикации тиоацетамидом.

Материалы и методы. Уход за животными осуществлялся в соответствии с ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», манипуляции выполнялись в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Содержание было организовано в соответствии с нормативными требованиями к помещениям, с контролируемым 12-часовым световым режимом и температурой 21–26 °С. Животные имели неограниченный доступ к воде и стандартному рациону. Перед началом эксперимента все особи прошли 5-дневную акклиматизацию. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения, № 01-02 08.02.2024 г.

Для оценки влияния хронической интоксикации ТАА и последующей коррекции изучаемыми препаратами на липидный обмен, был проведен эксперимент на 56 аутбредных половозрелых крысах-самцах, продолжительностью 50 и 100 дней. Животные с начальной массой тела 170–190 г были распределены случайным образом на 8 групп по 7 особей в каждой. Идентификацию осуществляли с помощью индивидуальных меток.

Для проведения исследования были сформированы 4 основные экспериментальные группы, оценка параметров в которых выполнялась на двух временных точках — через 50 и 100 дней от начала эксперимента. Детали дизайна исследования представлены ниже:

1. Группа отрицательного контроля (К-) – животные, получавшие физиологический раствор.

2. Группа моделирования токсического поражения (К+, ТАА) – животные, получавшие ТАА.

3. Группа коррекции адеметионином (ТАА+АДМ) – животные, получавшие ТАА на фоне терапии АДМ.

4. Группа коррекции препаратом МГ-10 (ТАА+МГ-10) – животные, получавшие ТАА на фоне введения комплексного соединения МГ-10.

Модель хронической интоксикации печени воспроизводили путем внутрибрюшинного введения крысам ТАА в дозе 50 мг/кг массы тела два раза в неделю. Выбор дозы ТАА основан на литературных данных по моделированию фиброза печени у крыс.

Корригирующие препараты вводили ежедневно в рабочие дни за 1 час до инъекции ТАА. Группа коррекции получала препарат адеметионин (АДМ) в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно, что соответствовало максимальной разовой дозе, рекомендованной официальной инструкцией. Другая группа животных получала соединение МГ-10 в дозе 500 мг/кг внутрижелудочно, выбранной на основании ранее установленной максимальной эффективности в экспериментальных моделях при изучении его антигипоксических свойств. Для контрольных групп использовали эквивалентные объемы физиологического раствора *per os*.

Эвтаназию осуществляли методом полной мгновенной декапитации. Забор проб крови для биохимического анализа выполняли сразу после указанной процедуры. Функциональное состояние печени оценивали по параметрам липидного обмена: уровню общего холестерина (ХСТ) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. Определение биохимических показателей выполняли ферментативными колориметрическими методами с использованием коммерческих наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия) на биохимическом анализаторе «Stat Fax 3300» (Awareness Technology, США).

Статистическую обработку данных проводили с применением программного пакета SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA). Проверку распределения на нормальность осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки статистической значимости различий между группами при нормальном распределении данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим применением апостериорных критериев Тьюки и Тамхейна. Для повышения надежности и воспроизводимости результатов применяли метод бутстрап (Bootstrap) с многократной генерацией выборок по методу Монте-Карло. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Различия считали статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты. На промежуточном этапе наименьший средний уровень триглицеридов был зарегистрирован в группе ТАА+МГ-10 (0,56±0,04 ммоль/л) (рис. 1). Максимальное значение отмечалось в группе отрицательного контроля (К-) – 0,90±0,09 ммоль/л. В группе, получавшей только ТАА (К+), средний уровень ТГ составил 0,66±0,07 ммоль/л. Статистически значимых различий между группами К- и К+ ($p=0,126$), а также между К- и группой ТАА+АДМ (0,62±0,07 ммоль/л; $p=0,075$) выявлено не было. Однако, соединение МГ-10 продемонстрировало выраженное избирательное действие, статистически значимо снижая уровень триглицеридов на фоне токсического воздействия ТАА ($p=0,0036$) относительно отрицательного контроля (К-). При сравнении групп между собой (ТАА (К+), ТАА+АДМ, ТАА+МГ-10) значимых различий в уровне ТГ не обнаружено.

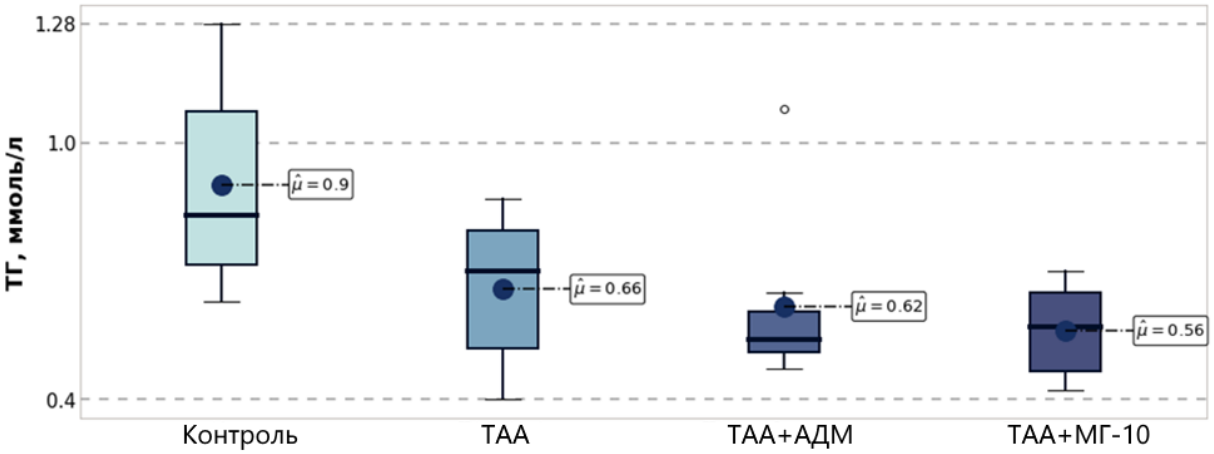

Рис. 1. Содержание триглицеридов в сыворотке крови крыс через 50 дней эксперимента

В тот же временной интервал минимальная средняя концентрация общего холестерина отмечалась в группе К- (0,43±0,06 ммоль/л) (рис. 2). Наибольшие значения были зарегистрированы в группе ТАА+АДМ (0,72±0,13 ммоль/л) и ТАА+МГ-10 (0,67±0,18 ммоль/л). В группе ТАА (К+) средняя концентрация ХСТ составила 0,48±0,12 ммоль/л. Кроме того, во всех экспериментальных группах статистически значимых различий по уровню ХСТ продемонстрировано не было.

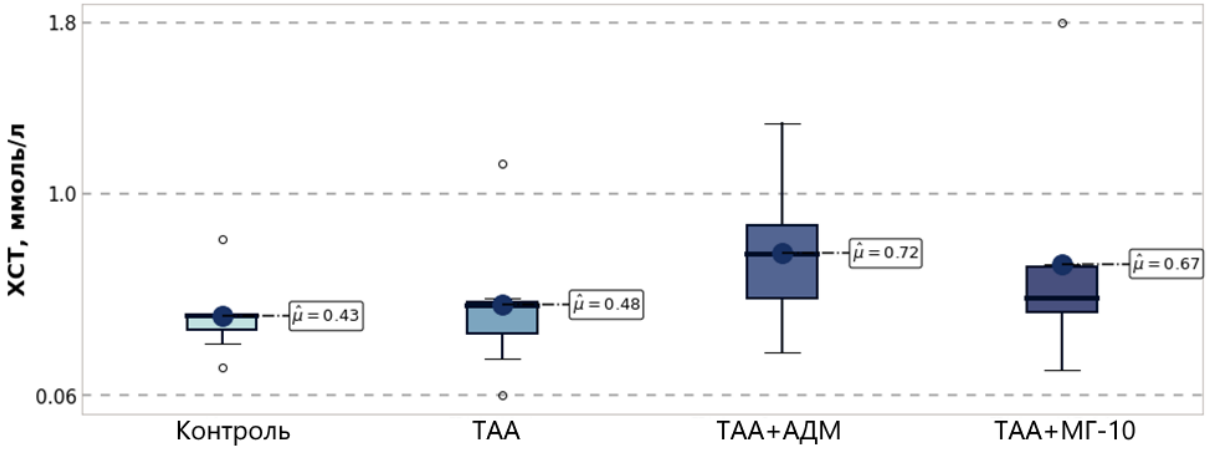

Рис. 2. Содержание холестерина в сыворотке крови крыс через 50 дней эксперимента

На заключительном этапе (100-й день) эксперимента в группе К- средний уровень триглицеридов возрос до 1,11±0,14 ммоль/л (рис. 3). Минимальное значение сохранилось в группе ТАА+МГ-10 (0,57±0,05 ммоль/л). В группе ТАА (К+) уровень ТГ составил 0,84±0,22 ммоль/л, и разница с группой К- осталась статистически незначимой (p=0,5862). Однако, в отличие от данных на 50-й день, через 100 дней в группах, получавших корректоры, было зафиксировано значимое снижение концентрации ТГ по сравнению с контролем (К-): для группы ТАА+АДМ (0,67±0,05 ммоль/л) p=0,015, для группы ТАА+МГ-10 p=0,0012. При этом между группами ТАА (К+), ТАА+АДМ и ТАА+МГ-10 статистически значимых различий по уровню ТГ не выявлено.

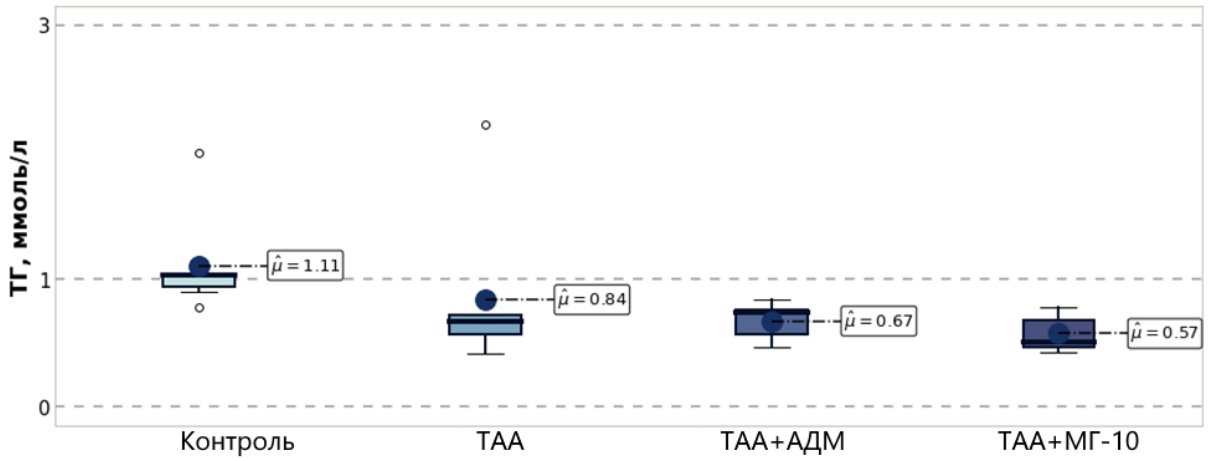

Рис. 3. Уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс через 100 дней эксперимента

К окончанию исследования в группе К- уровень общего холестерина несколько повысился и составил 0,50±0,02 ммоль/л (рис. 4). В группе ТАА (К+) средняя концентрация ХСТ достигла 0,71±0,16 ммоль/л, в группе ТАА+АДМ – 0,61±0,19 ммоль/л. Максимальное значение было зафиксировано в группе ТАА+МГ-10 – 0,95±0,15 ммоль/л. Анализ данных показал значимое повышение уровня ХСТ в группе ТАА+МГ-10 относительно группы К- (p=0,0108). Различия между другими группами, а также между положительным (К+) и отрицательным контролем (К-) оставались статистически незначимыми.

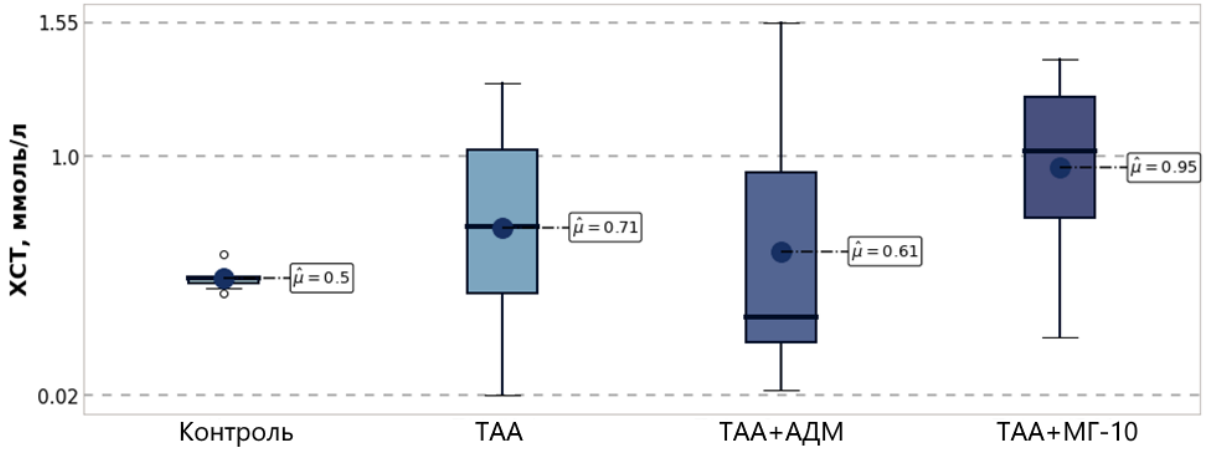

Рис. 4. Уровень холестерина в сыворотке крови крыс через 100 дней эксперимента

Обсуждение. Проведенное исследование позволило определить характерные изменения основных показателей липидного обмена, ТГ и ХСТ, в сыворотке крови крыс. Наблюдаемые биохимические сдвиги регистрировались в условиях хронической интоксикации ТАА как на фоне патологического процесса, так и при коррекции исследуемыми препаратами.

Наиболее выраженные и статистически значимые эффекты были зарегистрированы в отношении уровня триглицеридов. На 50-й день эксперимента введение ТАА не привело к значимому росту ТГ по сравнению с интактным контролем (К-), что может свидетельствовать о формировании процесса активации компенсаторных и адаптивных механизмов в ответ на токсическое воздействие на

данном этапе [49, 50]. Однако к 100-му дню в группе К+ отмечалось существенное повышение концентрации ТГ, что согласуется с выводами [51, 52], о развитии стойких метаболических нарушений при длительной интоксикации ТАА. В то же время, в условиях применяемой экспериментальной модели, показан выраженный корригирующий эффект двух исследуемых препаратов. Так, комбинация ТАА с АДМ и ТАА с МГ-10 статистически значимо снижала уровень ТГ относительно группы К- (p=0,015 и p=0,0012 соответственно). При этом группа ТАА+МГ-10 демонстрировала наименьшие значения ТГ как на 50-й, так и на 100-й день, что указывает на устойчивый и потенциально более выраженный гипотриглицеридемический эффект данного комплексного соединения. Подобный результат может быть следствием сбалансированного сочетания действующих веществ, формирующих состав МГ-10, а именно, антиоксидантной и детоксикационной активности ацетилцистеина [53, 54] с протекторным действием оксиметилурацила на репаративные и метаболические процессы в гепатоцитах [55, 56]. В контексте ТАА-индуцированного повреждения печени, наблюдаемое снижение показателя на фоне коррекции МГ-10, предположительно, можно связать с ослаблением окислительного стресса, частичным восстановлением митохондриального β-окисления и транспорта липидов, что ограничивает избыточный синтез и накопление триглицеридов в гепатоцитах, однако данный механизм требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

Динамика уровня общего холестерина не демонстрировала статистически значимых изменений на 50-е сутки эксперимента во всех опытных группах по сравнению с отрицательным контролем. Отсутствие существенных сдвигов в показателях ХСТ, в отличие от динамики триглицеридов, может свидетельствовать о более высокой устойчивости систем, регулирующих гомеостаз холестерина (синтез, катаболизм, экскреция), к хроническому токсическому воздействию ТАА, в исследуемый период наблюдения. Действительно, в работе Waters et al. [57] показано, что снижение уровня ТГ в плазме происходило в период от 3 до 31 часа после введения ТАА крысам, в то время как повышение уровня ХСТ развивалось лишь спустя 79 часов после начала интоксикации. Кроме того, в исследовании Provost et al. [58] было установлено, что на фоне введения ТАА, спустя 24 часа, наблюдалось снижение концентрации триглицеридов в плазме крови экспериментальных животных без сопутствующих изменений уровня холестерина. Зафиксированный в условиях действия ТАА на организм характер метаболических изменений липидного профиля, существенно отличался от выявленных эффектов других протестированных соединений (этионина, WY-14,643 и рифампицина), при применении которых наблюдалось параллельное снижение концентрации как триглицеридов, так и холестерина.

К 100-му дню в группе ТАА+МГ-10 было зафиксировано статистически значимое повышение уровня ХСТ относительно группы К- (p=0,0108). На первый взгляд, результат может показаться противоречащим, отмеченному выше, гипотриглицеридемическому эффекту препарата. Однако, в условиях тяжелого токсического поражения печени и блокады основных метаболических путей может происходить компенсаторная активация альтернативных резервных механизмов [59–62]. Процесс восстановления функционального состояния печени сопровождается включением ведущих транскрипционных факторов — стерол-регуляторных элемент-связывающих белков (SREBP). При снижении внутриклеточного уровня холестерина SREBP мигрируют в ядро и усиливают экспрессию генов, отвечающих за его эндогенный биосинтез [63]. В то же время стадия образования и накопления жирных кислот, триглицеридов и их производных осуществляется либо по определённой схеме,

либо сохраняется неизменной [64]. В целом, наблюдаемая динамика, по-видимому, отражает сложность перераспределения энергетических ресурсов в условиях восстановления функции органа. Вероятно, отсутствие аналогичного значимого повышения ХСТ в группе ТАА+АДМ, где уровень ТГ также снизился, но менее выраженно, косвенно подтверждает гипотезу о более мощном и, как следствие, более комплексном влиянии соединения МГ-10 на метаболизм печени.

Заключение. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что препарат МГ-10, предположительно, оказывает значимое корригирующее влияние на липидный обмен экспериментальных животных при хронической ТАА-интоксикации, в первую очередь, проявляя устойчивый гипотриглицеридемический эффект. Наблюдаемое повышение уровня холестерина на поздних сроках эксперимента в данной группе требует дальнейшего углубленного изучения, включая анализ фракций липопротеинов и активности основных ферментов биосинтеза, для выявления механизмов, лежащих в основе патогенетического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu Z.P., Ouyang G.Q., Huang G.Z., Wei J., Dai L., He S.Q., Yuan G.D. Global burden of cirrhosis and other chronic liver diseases due to nonalcoholic fatty liver disease, 1990-2019 // World J. Hepatol. – 2023. – V. 15, No 11. – P. 1210-1225. – DOI: 10.4254/wjh.v15.i11.1210.
2. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets // Gastroenterology. – 2011. – V. 141, No 5. – P. 1572-1585. – DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
3. Gu X., Manautou J.E. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury // Expert Rev. Mol. Med. – 2012. – V. 14. – P. e4. – DOI: 10.1017/S1462399411002110.
4. Pollard K.M., Christy J.M., Cauvi D.M., Kono D.H. Environmental Xenobiotic Exposure and Autoimmunity // Curr. Opin. Toxicol. – 2018. – V. 10. – P. 15-22. – DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.009.
5. Li Y., Fan H., Li B., Liu X. Environmental Impact of Xenobiotic Aromatic Compounds and Their Biodegradation Potential in Comamonas testosteroni // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – V. 25, No 24. – P. 13317. – DOI: 10.3390/ijms252413317.
6. Miglani R., Parveen N., Kumar A., Ansari M.A., Khanna S., Rawat G., Panda A.K., Bisht S.S., Upadhyay J., Ansari M.N. Degradation of Xenobiotic Pollutants: An Environmentally Sustainable Approach // Metabolites. – 2022. – V. 12, No 9. – P. 818. – DOI: 10.3390/metabo12090818.
7. Kumar M., Sarma D.K., Shubham S., Kumawat M., Verma V., Prakash A., Tiwari R. Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases // Front. Public Health. – 2020. – V. 8. – P. 553850. – DOI: 10.3389/fpubh.2020.553850.
8. Rai M., Paudel N., Sakhrie M., Gemmati D., Khan I.A., Tisato V., Kanase A., Schulz A., Singh A.V. Perspective on Quantitative Structure–Toxicity Relationship (QSTR) Models to Predict Hepatic Biotransformation of Xenobiotics // Livers. – 2023. – V. 3, No 3. – P. 448-462. – DOI: 10.3390/livers3030032.
9. Lerapetritou M.G., Georgopoulos P.G., Roth C.M., Androulakis L.P. Tissue-level modeling of xenobiotic metabolism in liver: An emerging tool for enabling clinical translational research // Clin. Transl. Sci. – 2009. – V. 2, No 3. – P. 228-237. – DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00092.x.
10. Darenskiy D.I. Features of the development and treatment of lipid metabolism disorders in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A review // Consilium Medicum. – 2025. – V. 27, No 10. – P. 594-603. – DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203461.
11. Abdulhameed A.A.R., Lim V., Bahari H., Khoo B.Y., Abdullah M.N.H., Tan J.J., Yong Y.K. Adverse Effects of Bisphenol A on the Liver and Its Underlying Mechanisms: Evidence from In Vivo and In Vitro Studies // Biomed Res. Int. – 2022. – V. 2022. – P. 8227314. – DOI: 10.1155/2022/8227314.
12. Chakraborty S., Anand S., Numan M., Bhandari R.K. Ancestral bisphenol A exposure led to non-alcoholic fatty liver disease and sex-specific alterations in proline and bile metabolism pathways in the liver // Environ. Toxicol. Chem. – 2025. – V. 44, No 4. – P. 958-972. – DOI: 10.1093/etojnl/vgae081.
13. Roth K., Yang Z., Agarwal M., Liu W., Peng Z., Long Z., Birbeck J., Westrick J., Liu W., Petriello M.C. Exposure to a mixture of legacy, alternative, and replacement per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) results in sex-dependent modulation of cholesterol metabolism and liver injury // Environ. Int. – 2021. – V. 157. – P. 106843. – DOI: 10.1016/j.envint.2021.106843.

14. Foulds C.E., Treviño L.S., York B., Walker C.L. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease // Nat. Rev. Endocrinol. – 2017. – V. 13, No 8. – P. 445-457. – DOI: 10.1038/nrendo.2017.42.
15. Rudraiah S., Zhang X., Wang L. Nuclear Receptors as Therapeutic Targets in Liver Disease: Are We There Yet? // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2016. – V. 56. – P. 605–626. – DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103209.
16. Meyer J.N., Leung M.C., Rooney J.P., Sendoel A., Hengartner M.O., Kisby G.E., Bess A.S. Mitochondria as a target of environmental toxicants // Toxicol. Sci. – 2013. – V. 134, No 1. – P. 1-17. – DOI: 10.1093/toxsci/kft102.
17. Mihajlovic M., Vinken M. Mitochondria as the Target of Hepatotoxicity and Drug-Induced Liver Injury: Molecular Mechanisms and Detection Methods // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – V. 23, No 6. – P. 3315. – DOI: 10.3390/ijms23063315.
18. Barouki R., Samson M., Blanc E.B., Colombo M., Zucman-Rossi J., Lazaridis K.N., Miller G.W., Coumoul X. The exposome and liver disease - how environmental factors affect liver health // J. Hepatol. – 2023. – V. 79, No 2. – P. 492-505. – DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.034.
19. Beier J.I., Arteel G.E. Environmental exposure as a risk-modifying factor in liver diseases: Knowns and unknowns // Acta Pharm. Sin. B. – 2021. – V. 11, No 12. – P. 3768-3778. – DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.005.
20. Enciso N., Amiel J., Fabián-Domínguez F., Pando J., Rojas N., Cisneros-Huamaní C., Nava E., Enciso J. Model of Liver Fibrosis Induction by Thioacetamide in Rats for Regenerative Therapy Studies // Anal. Cell. Pathol. – 2022. – V. 2022. – P. 2841894. – DOI: 10.1155/2022/2841894.
21. Alshanwani A.R., Hagar H., Shaheen S., Alhusaini A.M., Arafah M.M., Faddah L.M., Alharbi F.M., Sharma A.K., Fayed A., Badr A.M. A promising antifibrotic drug, pyridoxamine attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis by combating oxidative stress, advanced glycation end products, and balancing matrix metalloproteinases // Eur. J. Pharmacol. – 2022. – V. 923. – P. 174910. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174910.
22. Shaker M.E., Eisa N.H., Elgaml A., El-Mesery A., El-Shafey M., El-Dosoky M., El-Mowafy M., El-Mesery M. Ingestion of mannose ameliorates thioacetamide-induced intrahepatic oxidative stress, inflammation and fibrosis in rats // Life Sci. – 2021. – V. 286. – P. 120040. – DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120040.
23. Shin M.R., Lee J.A., Kim M., Lee S., Oh M., Moon J., Nam J.W., Choi H., Mun Y.J., Roh S.S. Gardeniae Fructus Attenuates Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis in Mice via Both AMPK/SIRT1/NF-κB Pathway and Nrf2 Signaling // Antioxidants. – 2021. – V. 10, No 11. – P. 1837. – DOI: 10.3390/antiox10111837.
24. Staňková P., Kučera O., Lotková H., Roušar T., Endlicher R., Cervinková Z. The toxic effect of thioacetamide on rat liver in vitro // Toxicol. In Vitro. – 2010. – V. 24, No 8. – P. 2097-2103. – DOI: 10.1016/j.tiv.2010.06.011.
25. Lo R.C., Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression // Clin. Mol. Hepatol. – 2017. – V. 23, No 4. – P. 302-307. – DOI: 10.3350/cmh.2017.0078.
26. Hammerich L., Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2023. – V. 20, No 10. – P. 633-646. – DOI: 10.1038/s41575-023-00807-x.
27. Xie Y., Wang G., Wang H., Yao X., Jiang S., Kang A., Zhou F., Xie T., Hao H. Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents // Drug Metab. Dispos. – 2012. – V. 40, No 4. – P. 796-802. – DOI: 10.1124/dmd.111.043539.
28. Ingawale D.K., Mandlik S.K., Naik S.R. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): a critical discussion // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2014. – V. 37, No 1. – P. 118-133. – DOI: 10.1016/j.etap.2013.08.015.
29. Ezhilarasan D. Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2023. – V. 99. – P. 104093. – DOI: 10.1016/j.etap.2023.104093.
30. Hajovsky H., Hu G., Koen Y., Sarma D., Cui W., Moore D.S., Staudinger J.L., Hanzlik R.P. Metabolism and toxicity of thioacetamide and thioacetamide S-oxide in rat hepatocytes // Chem. Res. Toxicol. – 2012. – V. 25, No 9. – P. 1955-1963. – DOI: 10.1021/tx3002719.
31. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., Friedman S.L. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats // Lab. Anim. – 2015. – V. 49, No 1 Suppl. – P. 21-29. – DOI: 10.1177/0023677215573040.
32. Gong J., Tu W., Liu J., Tian D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation // Front. Immunol. – 2023. – V. 13. – P. 1083780. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1083780.
33. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2017. – V. 121. – P. 27-42. – DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
34. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R.F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance // Gastroenterology. – 2014. – V. 147, No 4. – P. 765-783.e4. – DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.

35. Zhou S., Gu J., Liu R., Wei S., Wang Q., Shen H., Dai Y., Zhou H., Zhang F., Lu L. Spermine Alleviates Acute Liver Injury by Inhibiting Liver-Resident Macrophage Pro-Inflammatory Response Through ATG5-Dependent Autophagy // Front. Immunol. – 2018. – V. 9. – P. 948. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.00948.
36. Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2021. – V. 18, No 3. – P. 151-166. – DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7.
37. Tsuchida T., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – V. 14, No 7. – P. 397-411. – DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38.
38. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives // Cells. – 2020. – V. 9, No 4. – P. 875. – DOI: 10.3390/cells9040875.
39. Fabregat I., Moreno-Càceres J., Sánchez A., Dooley S., Dewidar B., Giannelli G., Ten Dijke P. IT-LIVER Consortium. TGF-β signalling and liver disease // FEBS J. – 2016. – V. 283, No 12. – P. 2219-2232. – DOI: 10.1111/febs.13665.
40. Shirato T., Homma T., Lee J., Kurahashi T., Fujii J. Oxidative stress caused by a SOD1 deficiency ameliorates thioacetamide-triggered cell death via CYP2E1 inhibition but stimulates liver steatosis // Arch. Toxicol. – 2017. – V. 91, No 3. – P. 1319-1333. – DOI: 10.1007/s00204-016-1785-9.
41. Wei D.D., Wang J.S., Duan J.A., Kong L.Y. Metabolomic Assessment of Acute Cholestatic Injuries Induced by Thioacetamide and by Bile Duct Ligation, and the Protective Effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction // Front. Pharmacol. – 2018. – V. 9. – P. 458. – DOI: 10.3389/fphar.2018.00458.
42. Farghali H., Canová N.K., Zakhari S. Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: possible common mechanisms // Pharmaceutical biology. – 2015. – V. 53, No 6. – P. 781-791. – DOI: 10.3109/13880209.2014.950387.
43. Полухина А.В., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Медицинский Совет. – 2017. – № 15. – С. 104-111. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-104-111.
44. Vergani L., Baldini F., Khalil M., Voci A., Putignano P., Miraglia N. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells // Molecules (Basel, Switzerland). – 2020. – V. 25, No 18. – P. 4237. – DOI: 10.3390/molecules25184237.
45. Li H., Liu N.N., Peng Z.G. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis // BMJ open. – 2020. – V. 10, No 12. – P. e039700. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039700.
46. Dludla P.V., Nkambule B.B., Mazibuko-Mbeje S.E., Nyambuya T.M., Marcheggiani F., Cirilli I., Ziqubu K., Shabalala S.C., Johnson R., Louw J., Damiani E., Tiano L. N-Acetyl Cysteine Targets Hepatic Lipid Accumulation to Curb Oxidative Stress and Inflammation in NAFLD: A Comprehensive Analysis of the Literature // Antioxidants (Basel, Switzerland). – 2020. – V. 9, No 12. – P. 1283. – DOI: 10.3390/antiox9121283.
47. Karedath J., Javed H., Ahsan Talpur F., Lal B., Kumari A., Kivan H., Anirudh Chunchu V., Hirani S. Effect of Vitamin E on Clinical Outcomes in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis // Cureus. – 2022. – V. 14, No 12. – P. e32764. – DOI: 10.7759/cureus.32764.
48. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Антиоксиданты пиримидиновой структуры в качестве средств коррекции перекисного окисления липидов, индуцированного токсическим фактором // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 143-146.
49. Zuñiga-Aguilar E., Ramírez-Fernández O. Fibrosis and hepatic regeneration mechanism // Transl. Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – V. 7. – P. 9. – DOI: 10.21037/tgh.2020.02.21.
50. Radun R., Trauner M. Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities // Semin. Liver Dis. – 2021. – V. 41, No 4. – P. 461-475. – DOI: 10.1055/s-0041-1731707.
51. Ebaid H., Bashandy S.A., Morsy F.A., Al-Tamimi J., Hassan I., Alhazza I.M. Protective effect of gallic acid against thioacetamide-induced metabolic dysfunction of lipids in hepatic and renal toxicity // J. King Saud Univ. Sci. – 2023. – V. 35, No 3. – P. 102531. – DOI: 10.1016/j.jksus.2022.102531.
52. Wu J., Gong L., Li Y., Qu J., Yang Y., Wu R., Fan G., Ding M., Xie K., Li F., Li X. Tao-Hong-Si-Wu-Tang improves thioacetamide-induced liver fibrosis by reversing ACSL4-mediated lipid accumulation and promoting mitophagy // J. Ethnopharmacol. – 2024. – V. 333. – P. 118456. – DOI: 10.1016/j.jep.2024.118456.
53. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why // Free Radic. Res. – 2018. – V. 52, No 7. – P. 751-762. – DOI: 10.1080/10715762.2018.1468564.
54. Zhitkovich A. N-Acetylcysteine: Antioxidant, Aldehyde Scavenger, and More // Chem. Res. Toxicol. – 2019. – V. 32, No 7. – P. 1318-1319. – DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00152.

55. Myshkin V.A., Enikeyev D.A. Hepatoprotection against chemical influence: comparative effects of 5-hydroxy-6-methyluracil (oxymethyluracil), complex compound «oxymethyluracil + sodium succinate» and silymarine // Arch. Euromedica. – 2014. – V. 4, No 1. – P. 45-49.
56. Khazimullina Y.Z., Gimadieva A.R., Khairullina V.R., Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Mustafin A.G. Synthesis and Study of the Hepatoprotective Activity of New Uracil Derivatives // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2025. – V. 51. – P. 117-127. – DOI: 10.1134/S1068162025010157.
57. Waters N.J., Waterfield C.J., Farrant R.D., Holmes E., Nicholson J.K. Metabonomic deconvolution of embedded toxicity: application to thioacetamide hepato- and nephrotoxicity // Chem. Res. Toxicol. – 2005. – V. 18, No 4. – P. 639-654. – DOI: 10.1021/tx049869b.
58. Provost J.P., Hanton G., Net J.L. Plasma triglycerides: an overlooked biomarker of hepatotoxicity in the rat // Comp. Clin. Pathol. – 2003. – V. 12, No 2. – P. 95-101.
59. Horn P., Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis // Cell Metab. – 2024. – V. 36, No 7. – P. 1439-1455. – DOI: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.
60. Delgado M.E., Cárdenas B.I., Farran N., Fernandez M. Metabolic Reprogramming of Liver Fibrosis // Cells. – 2021. – V. 10, No 12. – P. 3604. – DOI: 10.3390/cells10123604.
61. Zhang D., Shi C., Wang Y., Guo J., Gong Z. Metabolic Dysregulation and Metabolite Imbalances in Acute-on-chronic Liver Failure: Impact on Immune Status // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2024. – V. 12, No 10. – P. 865-877. – DOI: 10.14218/JCTH.2024.00203.
62. Zhang I.W., Curto A., López-Vicario C., Casulleras M., Duran-Güell M., Flores-Costa R., Colsch B., Aguilar F., Aransay A.M., Lozano J.J., Hernández-Tejero M., Toapanta D., Fernández J., Arroyo V., Clària J. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure // J. Hepatol. – 2022. – V. 76, No 1. – P. 93-106. – DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.009.
63. Saxena N., Chandra N.C. Cholesterol: A Prelate in Cell Nucleus and its Serendipity // Curr. Mol. Med. – 2020. – V. 20, No 9. – P. 692-707. – DOI: 10.2174/1566524020666200413112030.
64. Shi L., Chen H., Zhang Y., An D., Qin M., Yu W., Wen B., He D., Hao H., Xiong J. SLC13A2 promotes hepatocyte metabolic remodeling and liver regeneration by enhancing de novo cholesterol biosynthesis // EMBO J. – 2025. – V. 44, No 5. – P. 1442-1463. – DOI: 10.1038/s44318-025-00362-y.

REFERENCES

1. Liu, Z.P., Ouyang, G.Q., Huang, G.Z., Wei, J., Dai, L., He, S.Q. & Yuan, G.D. (2023) Global burden of cirrhosis and other chronic liver diseases due to nonalcoholic fatty liver disease, 1990-2019. *World J. Hepatol.* 15 (11), 1210-1225, doi: 10.4254/wjh.v15.i11.1210.
2. Gao, B. & Bataller, R. (2011) Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 141 (5), 1572-1585, doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
3. Gu, X. & Manautou, J.E. (2012) Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev. Mol. Med.* 14, e4, doi: 10.1017/S1462399411002110.
4. Pollard, K.M., Christy, J.M., Cauvi, D.M. & Kono, D.H. (2018) Environmental Xenobiotic Exposure and Autoimmunity. *Curr. Opin. Toxicol.* 10, 15-22, doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.009.
5. Li, Y., Fan, H., Li, B. & Liu, X. (2024) Environmental Impact of Xenobiotic Aromatic Compounds and Their Biodegradation Potential in Comamonas testosteroni. *Int. J. Mol. Sci.* 25 (24), 13317, doi: 10.3390/ijms252413317.
6. Miglani, R., Parveen, N., Kumar, A., Ansari, M.A., Khanna, S., Rawat, G., Panda, A.K., Bisht, S.S., Upadhyay, J. & Ansari, M.N. (2022) Degradation of Xenobiotic Pollutants: An Environmentally Sustainable Approach. *Metabolites*. 12 (9), 818, doi: 10.3390/metabo12090818.
7. Kumar, M., Sarma, D.K., Shubham, S., Kumawat, M., Verma, V., Prakash, A. & Tiwari, R. (2020) Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Front. Public Health*. 8, 553850, doi: 10.3389/fpubh.2020.553850.
8. Rai, M., Paudel, N., Sakhrie, M., Gemmati, D., Khan, I.A., Tisato, V., Kanase, A., Schulz, A. & Singh, A.V. (2023) Perspective on Quantitative Structure-Toxicity Relationship (QSTR) Models to Predict Hepatic Biotransformation of Xenobiotics. *Livers*. 3 (3), 448-462, doi: 10.3390/livers3030032.
9. Lerapetritou, M.G., Georgopoulos, P.G., Roth, C.M. & Androulakis, L.P. (2009) Tissue-level modeling of xenobiotic metabolism in liver: An emerging tool for enabling clinical translational research. *Clin. Transl. Sci.* 2 (3), 228-237, doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00092.x.
10. Darenskiy, D.I. (2025) Features of the development and treatment of lipid metabolism disorders in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A review. *Consilium Medicum*. 27 (10), 594-603, doi: 10.26442/20751753.2025.10.203461.
11. Abdulhameed, A.A.R., Lim, V., Bahari, H., Khoo, B.Y., Abdullah, M.N.H., Tan, J.J. & Yong, Y.K. (2022) Adverse Effects of Bisphenol A on the Liver and Its Underlying Mechanisms: Evidence from In Vivo and In Vitro Studies. *Biomed Res. Int.* 2022, 8227314, doi: 10.1155/2022/8227314.

12. Chakraborty, S., Anand, S., Numan, M. & Bhandari, R.K. (2025) Ancestral bisphenol A exposure led to non-alcoholic fatty liver disease and sex-specific alterations in proline and bile metabolism pathways in the liver. *Environ. Toxicol. Chem.* 44 (4), 958-972, doi: 10.1093/etojnl/vgae081.
13. Roth, K., Yang, Z., Agarwal, M., Liu, W., Peng, Z., Long, Z., Birbeck, J., Westrick, J., Liu, W. & Petriello, M.C. (2021) Exposure to a mixture of legacy, alternative, and replacement per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) results in sex-dependent modulation of cholesterol metabolism and liver injury. *Environ. Int.* 157, 106843, doi: 10.1016/j.envint.2021.106843.
14. Foulds, C.E., Treviño, L.S., York, B. & Walker, C.L. (2017) Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13 (8), 445-457, doi: 10.1038/nrendo.2017.42.
15. Rudraiah, S., Zhang, X. & Wang, L. (2016) Nuclear Receptors as Therapeutic Targets in Liver Disease: Are We There Yet? *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 56, 605-626, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103209.
16. Meyer, J.N., Leung, M.C., Rooney, J.P., Sendoel, A., Hengartner, M.O., Kisby, G.E. & Bess, A.S. (2013) Mitochondria as a target of environmental toxicants. *Toxicol. Sci.* 134 (1), 1-17, doi: 10.1093/toxsci/kft102.
17. Mihajlovic, M. & Vinken, M. (2022) Mitochondria as the Target of Hepatotoxicity and Drug-Induced Liver Injury: Molecular Mechanisms and Detection Methods. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (6), 3315, doi: 10.3390/ijms23063315.
18. Barouki, R., Samson, M., Blanc, E.B., Colombo, M., Zucman-Rossi, J., Lazaridis, K.N., Miller, G.W. & Coumoul, X. (2023) The exposome and liver disease - how environmental factors affect liver health. *J. Hepatol.* 79 (2), 492-505, doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.034.
19. Beier, J.I. & Arteel, G.E. (2021) Environmental exposure as a risk-modifying factor in liver diseases: Knowns and unknowns. *Acta Pharm. Sin. B.* 11 (12), 3768-3778, doi: 10.1016/j.apsb.2021.09.005.
20. 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. *Anal. Cell. Pathol.* 2022, 2841894, doi: 10.1155/2022/2841894.
21. Alshanwani, A.R., Hagar, H., Shaheen, S., Alhusaini, A.M., Arafah, M.M., Faddah, L.M., Alharbi, F.M., Sharma, A.K., Fayed, A. & Badr, A.M. (2022) A promising antifibrotic drug, pyridoxamine attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis by combating oxidative stress, advanced glycation end products, and balancing matrix metalloproteinases. *Eur. J. Pharmacol.* 923, 174910, doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174910.
22. Shaker, M.E., Eisa, N.H., Elgaml, A., El-Mesery, A., El-Shafey, M., El-Dosoky, M., El-Mowafy, M. & El-Mesery, M. (2021) Ingestion of mannose ameliorates thioacetamide-induced intrahepatic oxidative stress, inflammation and fibrosis in rats. *Life Sci.* 286, 120040, doi: 10.1016/j.lfs.2021.120040.
23. Shin, M.R., Lee, J.A., Kim, M., Lee, S., Oh, M., Moon, J., Nam, J.W., Choi, H., Mun, Y.J. & Roh, S.S. (2021) Gardeniae Fructus Attenuates Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis in Mice via Both AMPK/SIRT1/NF-κB Pathway and Nrf2 Signaling. *Antioxidants*. 10 (11), 1837, doi: 10.3390/antiox10111837.
24. Staňková, P., Kučera, O., Lotková, H., Roušar, T., Endlicher, R. & Cervinková, Z. (2010) The toxic effect of thioacetamide on rat liver in vitro. *Toxicol. In Vitro.* 24 (8), 2097-2103, doi: 10.1016/j.tiv.2010.06.011.
25. Lo, R.C. & Kim, H. (2017) Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin. Mol. Hepatol.* 23 (4), 302-307, doi: 10.3350/cmh.2017.0078.
26. Hammerich, L. & Tacke, F. (2023) Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 20 (10), 633-646, doi: 10.1038/s41575-023-00807-x.
27. Xie, Y., Wang, G., Wang, H., Yao, X., Jiang, S., Kang, A., Zhou, F., Xie, T. & Hao, H. (2012) Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents. *Drug Metab. Dispos.* 40 (4), 796-802, doi: 10.1124/dmd.111.043539.
28. Ingawale, D.K., Mandlik, S.K. & Naik, S.R. (2014) Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): a critical discussion. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 37 (1), 118-133, doi: 10.1016/j.etap.2013.08.015.
29. Ezhilarasan, D. (2023) Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 99, 104093, doi: 10.1016/j.etap.2023.104093.
30. 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. *Chem. Res. Toxicol.* 25 (9), 1955-1963, doi: 10.1021/tx3002719.
31. Wallace, M.C., Hamesch, K., Lunova, M., Kim, Y., Weiskirchen, R., Strnad, P. & Friedman, S.L. (2015) Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats. *Lab. Anim.* 49 (1 Suppl), 21-29, doi: 10.1177/0023677215573040.
32. Gong, J., Tu, W., Liu, J. & Tian, D. (2023) Hepatocytes: A key role in liver inflammation. *Front. Immunol.* 13, 1083780, doi: 10.3389/fimmu.2022.1083780.

33. Higashi, T., Friedman, S.L. & Hoshida, Y. (2017) Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 121, 27-42, doi: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
34. Luedde, T., Kaplowitz, N. & Schwabe, R.F. (2014) Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*. 147 (4), 765-783.e4, doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
35. Zhou, S., Gu, J., Liu, R., Wei, S., Wang, Q., Shen, H., Dai, Y., Zhou, H., Zhang, F. & Lu, L. (2018) Spermine Alleviates Acute Liver Injury by Inhibiting Liver-Resident Macrophage Pro-Inflammatory Response Through ATG5-Dependent Autophagy. *Front. Immunol.* 9, 948, doi: 10.3389/fimmu.2018.00948.
36. Kisseleva, T. & Brenner, D. (2021) Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 18 (3), 151-166, doi: 10.1038/s41575-020-00372-7.
37. Tsuchida, T. & Friedman, S.L. (2017) Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14 (7), 397-411, doi: 10.1038/nrgastro.2017.38.
38. Roehlen, N., Crouchet, E. & Baumert, T.F. (2020) Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 9 (4), 875, doi: 10.3390/cells9040875.
39. Fabregat, I., Moreno-Càceres, J., Sánchez, A., Dooley, S., Dewidar, B., Giannelli, G., Ten Dijke, P. & IT-LIVER Consortium. (2016) TGF-β signalling and liver disease. *FEBS J.* 283 (12), 2219-2232, doi: 10.1111/febs.13665.
40. Shirato, T., Homma, T., Lee, J., Kurahashi, T. & Fujii, J. (2017) Oxidative stress caused by a SOD1 deficiency ameliorates thioacetamide-triggered cell death via CYP2E1 inhibition but stimulates liver steatosis. *Arch. Toxicol.* 91 (3), 1319-1333, doi: 10.1007/s00204-016-1785-9.
41. Wei, D.D., Wang, J.S., Duan, J.A. & Kong, L.Y. (2018) Metabolomic Assessment of Acute Cholestatic Injuries Induced by Thioacetamide and by Bile Duct Ligation, and the Protective Effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction. *Front. Pharmacol.* 9, 458, doi: 10.3389/fphar.2018.00458.
42. Farghali, H., Canová, N.K. & Zakhari, S. (2015) Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: possible common mechanisms. *Pharmaceutical biology.* 53 (6), 781-791, doi: 10.3109/13880209.2014.950387.
43. Polukhina, A.V., Vinnitskaya, E.V., Sandler, Yu.G. & Khaimenova T.Yu. (2017) [Ademetionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. (15), 104-111, doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-104-111. (In Russian).
44. Vergani, L., Baldini, F., Khalil, M., Voci, A., Putignano, P. & Miraglia, N. (2020) New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 25 (18), 4237, doi: 10.3390/molecules25184237.
45. Li, H., Liu, N.N. & Peng, Z.G. (2020) Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 10 (12), e039700, doi: 10.1136/bmjopen-2020-039700.
46. Dludla, P.V., Nkambule, B.B., Mazibuko-Mbeje, S.E., Nyambuya, T.M., Marcheggiani, F., Cirilli, I., Ziqubu, K., Shabalala, S.C., Johnson, R., Louw, J., Damiani, E. & Tiano, L. (2020) N-Acetyl Cysteine Targets Hepatic Lipid Accumulation to Curb Oxidative Stress and Inflammation in NAFLD: A Comprehensive Analysis of the Literature. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 9 (12), 1283, doi: 10.3390/antiox9121283.
47. Karedath, J., Javed, H., Ahsan Talpur, F., Lal, B., Kumari, A., Kivan, H., Anirudh Chunchu, V. & Hirani, S. (2022) Effect of Vitamin E on Clinical Outcomes in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Cureus*. 14 (12), e32764, doi: 10.7759/cureus.32764.
48. Myshkin, V.A. & Enikeev, D.A. (2014) [Antioxidants of pyrimidine structure as means of correcting lipid peroxidation induced by a toxic factor]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 9 (5), 143-146. (In Russian).
49. Zuñiga-Aguilar, E. & Ramírez-Fernández, O. (2022) Fibrosis and hepatic regeneration mechanism. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 9, doi: 10.21037/tgh.2020.02.21.
50. Radun, R. & Trauner, M. (2021) Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Semin. Liver Dis.* 41 (4), 461-475, doi: 10.1055/s-0041-1731707.
51. Ebaid, H., Bashandy, S.A., Morsy, F.A., Al-Tamimi, J., Hassan, I. & Alhazza, I.M. (2023) Protective effect of gallic acid against thioacetamide-induced metabolic dysfunction of lipids in hepatic and renal toxicity. *J. King Saud Univ. Sci.* 35 (3), 102531, doi: 10.1016/j.jksus.2022.102531.
52. Wu, J., Gong, L., Li, Y., Qu, J., Yang, Y., Wu, R., Fan, G., Ding, M., Xie, K., Li, F. & Li, X. (2024) Tao-Hong-Si-Wu-Tang improves thioacetamide-induced liver fibrosis by reversing ACSL4-mediated lipid accumulation and promoting mitophagy. *J. Ethnopharmacol.* 333, 118456, doi: 10.1016/j.jep.2024.118456.
53. Aldini, G., Altomare, A., Baron, G., Vistoli, G., Carini, M., Borsani, L. & Sergio, F. (2018) N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic. Res.* 52 (7), 751-762, doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.

54. Zhitkovich, A. (2019) N-Acetylcysteine: Antioxidant, Aldehyde Scavenger, and More. *Chem. Res. Toxicol.* 32 (7), 1318-1319, doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00152.
55. Myshkin, V.A. & Enikeyev, D.A. (2014) Hepatoprotection against chemical influence: comparative effects of 5-hydroxy-6-methyluracil (oxymethyluracil), complex compound «oxymethyluracil + sodium succinate» and silymarine. *Arch. Euromedica.* 4 (1), 45-49.
56. 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, doi: 10.1134/S1068162025010157.
57. Waters, N.J., Waterfield, C.J., Farrant, R.D., Holmes, E. & Nicholson, J.K. (2005) Metabonomic deconvolution of embedded toxicity: application to thioacetamide hepato- and nephrotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 18 (4), 639-654, doi: 10.1021/tx049869b.
58. Provost, J.P., Hanton, G. & Net, J.L. (2003) Plasma triglycerides: an overlooked biomarker of hepatotoxicity in the rat. *Comp. Clin. Pathol.* 12 (2), 95-101.
59. Horn, P. & Tacke, F. (2024) Metabolic reprogramming in liver fibrosis. *Cell Metab.* 36 (7), 1439-1455, doi: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.
60. Delgado, M.E., Cárdenas, B.I., Farran, N. & Fernandez, M. (2021) Metabolic Reprogramming of Liver Fibrosis. *Cells*. 10 (12), 3604, doi: 10.3390/cells10123604.
61. Zhang, D., Shi, C., Wang, Y., Guo, J. & Gong, Z. (2024) Metabolic Dysregulation and Metabolite Imbalances in Acute-on-chronic Liver Failure: Impact on Immune Status. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 12 (10), 865-877, doi: 10.14218/JCTH.2024.00203.
62. Zhang, I.W., Curto, A., López-Vicario, C., Casulleras, M., Duran-Güell, M., Flores-Costa, R., Colsch, B., Aguilar, F., Aransay, A.M., Lozano, J.J., Hernández-Tejero, M., Toapanta, D., Fernández, J., Arroyo, V. & Clària, J. (2022) Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 76 (1), 93-106, doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.009.
63. Saxena, N. & Chandra, N.C. (2020) Cholesterol: A Prelate in Cell Nucleus and its Serendipity. *Curr. Mol. Med.* 20 (9), 692-707, doi: 10.2174/1566524020666200413112030.
64. Shi, L., Chen, H., Zhang, Y., An, D., Qin, M., Yu, W., Wen, B., He, D., Hao, H. & Xiong, J. (2025) SLC13A2 promotes hepatocyte metabolic remodeling and liver regeneration by enhancing de novo cholesterol biosynthesis. *EMBO J.* 44 (5), 1442-1463, doi: 10.1038/s44318-025-00362-y.

DYNAMICS OF LIPID METABOLISM INDICATORS IN RATS UNDER CHRONIC INTOXICATION WITH THIOACETAMIDE AND AGAINST THE BACKGROUND OF CORRECTION

D. A. Smolyankin, A. O. Khmel, T. G. Yakupova, A. A. Gizatullina, N. Yu. Khusnutdinova, E. F. Repina, Yu. V. Ryabova, D. O. Karimov, A. R. Gimadieva

A comparative analysis of the effects of the hepatoprotectors ademetionine (ADM) and the complex compound MG-10 on lipid metabolism parameters was performed using a model of chronic thioacetamide (TAA) intoxication in rats. Enzymatic colorimetric analysis was used to determine the concentration of triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) in blood serum on days 50 and 100. MG-10 was found to have a pronounced hypotriglyceridemic effect both at the intermediate and final stages of the study. By day 100, a statistically significant increase in TC was observed in the TAA+MG-10 group, while TG levels remained reduced. The use of ADM led to a less pronounced decrease in triglyceride levels. The results demonstrate the possible complex corrective effect of MG-10 on lipid metabolism in TAA-induced liver injury.

Keywords: thioacetamide; lipid metabolism; triglycerides; total cholesterol; ademetionine; MG-10; hepatoprotection; chronic intoxication; experimental model; rats.

Поступила в редакцию 19.01.2026 г.

Смолянкин Денис Анатольевич
научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7957-2399. SPIN-код: 5635-3202.

Smolyankin Denis Anatolyevich
Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Хмель Александра Олеговна
младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: khmel.al01@gmail.com.
ORCID: 0009-0008-3068-3961. SPIN-код: 6583-2620.

Khmel Alexandra Olegovna
Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Якупова Татьяна Георгиевна
научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-1236-8246. SPIN-код: 8191-2085.

Yakupova Tatyana Georgievna
Researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Гизатуллина Алина Анваровна
младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: alinagisa@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7321-0864. SPIN-код: 6820-8953.

Gizatullina Alina Anvarovna
Junior Researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Хуснутдинова Надежда Юрьевна
научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: h-n-yu@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-5596-8180. SPIN-код: 8024-6287.

Khusnutdinova Nadezhda Yuryevna
Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Репина Эльвира Фаридовна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: e.f.repina@bk.ru.
ORCID: 0000-0001-8798-0846. SPIN-код: 7669-0218.

Repina Elvira Faridovna
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Рябова Юлия Владимировна
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-2677-0479. SPIN-код: 5062-2526.

Ryabova Yulia Vladimirovna
Candidate of Medical Sciences, Head of the Toxicology Laboratory of the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.

Каримов Денис Олегович
кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Россия.
Старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», г. Москва, Россия.
E-mail: karimovdo@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-0039-6757. SPIN-код: 8063-3531.

Karimov Denis Olegovich
Candidate of Medical Sciences,
Head of the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, Russia.
Senior Research, Department of Public Health Research, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia.

Гимадиева Альфия Раисовна
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем, Уфимский институт химии ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», г. Уфа, Россия.
E-mail: alf_gim@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-2995-310X. SPIN-код: 3528-8244.

Gimadieva Alfiya Raisovna
Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacophoric Cyclic Systems, Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, Ufa, Russia.