

УДК 616-099

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.147><https://elibrary.ru/TZCUNS>

## Передозировка ацетаминофеном в практике интенсивной терапии: патофизиологические механизмы и методы лечения

Юрий Витальевич Быков✉, Александр Николаевич Обедин, Василий Владимирович Фишер, Евгений Владимирович Волков, Иван Викторович Яцук, Алла Анатольевна Муравьева, Олег Васильевич Зинченко

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ yubikov@gmail.com

### Аннотация

**Введение.** Отравление ацетаминофеном (АМ) — распространенная токсикологическая проблема с высоким риском развития острой почечной недостаточности и летального исхода. Рассмотрение вопросов оказания неотложной помощи и поиск альтернативных методов интенсивной терапии пациентам с этой патологией является актуальным направлением анестезиологии-реаниматологии.

**Цель работы** — определение современного состояния проблемы патогенеза, клинических проявлений и интенсивной терапии при острых передозировках АМ, в т. ч. разбор новых и экспериментальных методов лечения.

**Материалы и методы.** Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по поисковым словам: acetaminophen, overdose, intensive therapy, N-acetylcysteine, mitochondrial dysfunction, oxidative stress. Для обзора отобрано 76 источников.

**Результаты и обсуждение.** В патогенезе гепато- и нефротоксичности при острой передозировке АМ лежат процессы митохондриального оксидативного стресса, воспаления, аутофагии, апоптоза и нарушение эндоплазматического ретикулума. Клинические проявления включают в себя 4 основные фазы, начинаются от тошноты и рвоты с постепенным нарастанием острой печеночной недостаточности и могут заканчиваться церебральной и кардиальной недостаточностью вплоть до летального исхода. Неотложная помощь при передозировках АМ оказывается в условиях отделения анестезиологии и реанимации, которая направлена на удаление яда, поддержание гемодинамики и борьбу с отеком головного мозга. Единственным одобренным антидотом с доказанной эффективностью при отравлении АМ является N-ацетилцистеин. Ведутся поиски новых альтернативных методов лечения на основе коррекции митохондриального оксидативного стресса и нарушений эндоплазматического ретикулума, инактивации воспаления и активации аутофагии.

**Заключение.** Интенсивная терапия острого отравления АМ, основанная на патогенетических подходах, имеет недостаточную эффективность, что служит основанием для более углубленных исследований в этой области для повышения качества оказания экстренной помощи указанному контингенту пациентов.

**Ключевые слова:** ацетаминофен, передозировка, интенсивная терапия, N-ацетилцистеин, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Передозировка ацетаминофеном в практике интенсивной терапии: патофизиологические механизмы и методы лечения / Ю. В. Быков, А. Н. Обедин, В. В. Фишер [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 147–169. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.147>. EDN: <https://elibrary.ru/TZCUNS>.

## Acetaminophen Overdose in Intensive Care Practice: Pathophysiological Mechanisms and Treatment Methods

Yuri V. Bykov<sup>✉</sup>, Alexander N. Obedin, Vasyli V. Fischer, Evgeniy V. Volkov, Ivan V. Yatsuk, Alla A. Muravyeva, Oleg V. Zinchenko

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ yubytov@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** Acetaminophen overdose (AM) is a common cause of toxicity with a high risk of acute kidney injury and death. Provision of emergency care and development of alternative methods of intensive therapy of AM overdose is a vital area of interest for critical care medicine.

**Aim** — to assess the current knowledge of the pathogenesis, manifestations and intensive therapy of acute AM overdose and discuss new and experimental treatments.

**Materials and methods.** Relevant publications were found in the Cochrane Library, PubMed and Medscape using the following terms: “acetaminophen”, “overdose”, “intensive therapy”, “N-acetylcysteine”, “mitochondrial dysfunction”, “oxidative stress”. 76 papers were selected for review.

**Results and discussion.** The pathogenesis of hepatic and renal injury in acute AM overdose is driven by mitochondrial oxidative stress, inflammation, autophagy, apoptosis, and disruption of endoplasmic reticulum. Clinical manifestations include 4 main stages, starting with nausea and vomiting with gradually worsening acute kidney injury, proceeding to cerebral and cardiac insufficiency and sometimes death. Emergency care in AM overdose is provided in the ICU and includes detoxification, hemodynamic maintenance, and treatment of cerebral edema. The only antidote with proven efficacy approved for AM poisoning is N-acetylcysteine. New treatments are being developed to mitigate mitochondrial stress and endoplasmic reticulum disruption, curb inflammation and activate autophagy.

**Conclusion.** The low efficacy of pathogenesis-driven intensive therapy of acute AM poisoning indicates the need for in-depth research in order to improve the quality of emergency care for these patients.

**Keywords:** acetaminophen, overdose, intensive therapy, N-acetylcysteine, mitochondrial dysfunction, oxidative stress

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

**For citation:** Bykov YV, Obedin AN, Fischer VV, Volkov EV, Yatsuk EV, Muravyeva AA, et al. Acetaminophen overdose in intensive care practice: Pathophysiological mechanisms and treatment methods. *Ural Medical Journal*. 2024;24(2):147–169. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.147>. EDN: <https://elibrary.ru/TZCUNS>.

© Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук Е. В., Муравьёва А. А., Зинченко О. В., 2025

© Bykov Y. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk E. V., Muravyeva A. A., Zinchenko O. V., 2025

### Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АМ — ацетаминофен

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОС — оксидативный стресс

ЭР — эндоплазматический ретикулум

4-РВА — 4-фенилбутират натрия (*англ.* 4-Phenylbutyrate)

АМПК — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (*англ.* Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase)

ASK1 — ген киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (*англ.* Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1)

СНОР — гомологичный белок С/ЕВР (*англ.* C/EBP Homologous Protein); С/ЕВР — цитозин-цитозин-аденозин-аденозин-тимидин-энхансер-связывающий белок (*англ.* Cytosine-Cytosine-Adenosine-Adenosine-Thymidine-Enhancer-Binding Protein)

**CYP** — цитохром P450 (*англ.* Cytochrome P450)

**DAMPs** — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Patterns)

**GSK3B** — ген киназы 3β гликогенсинтазы (*англ.* Glycogen Synthase Kinase 3β)

**HMGB1** — высокоподвижный групповой белок B1 (*англ.* High-Mobility Group Protein B1)

**ILs** — интерлейкины (*англ.* Interleukins)

**JNK** — N-концевая киназа c-jun (*англ.* c-jun N-Terminal Kinase)

**MAPK** — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* Mitogen-Activated Protein Kinase)

**MCP-1** — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* Monocyte Chemoattractant Protein 1)

**MIP-2** — макрофагальный воспалительный белок 2 (*англ.* Macrophage Inflammatory Protein 2)

**MLK3** — ген киназы 3 смешанного происхождения (*англ.* Mixed-Lineage Kinase 3)

**NAC** — N-ацетилцистеин (*англ.* N-Acetylcysteine)

**NAPQI** — N-ацетил-p-бензохинонимин (*англ.* N-Acetyl-p-Benzoquinone Imine)

**NF-κB** — ядерный фактор κB (*англ.* Nuclear Factor κB)

**NRF2** — редокс-чувствительный транскрипционный фактор 2 (*англ.* Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2)

**pH** — водородный показатель (*лат.* pondus Hydrogenii)

**PINK1** — PTEN-индуцированная киназа 1 (*англ.* PTEN-Induced Kinase 1); PTEN — гомолог фосфатазы и тензина (*англ.* Phosphatase and Tensin Homolog)

**PPARα** — рецептор α, активирующий пролиферацию пероксисом (*англ.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α)

**SAB** — сурфактантассоциированный белок (*англ.* Surfactant-Associated Protein)

**TLRs** — Toll-подобные рецепторы (*англ.* Toll-Like Receptors)

**TNFα** — фактор некроза опухоли α (*англ.* Tumor Necrosis Factor α)

**UCP2** — белок 2, разобщающий целевой ген (*англ.* Mitochondrial Uncoupling Protein 2)

**UDP** — уридиндифосфат (*англ.* Uridine Diphosphate)

**ULK1** — Unc-51-подобная киназа 1 (*англ.* Unc-51-Like Autophagy-Activating Kinase 1)

**XBP1** — X-бокс-связывающий белок 1 (*англ.* X-Box Binding Protein 1)

## Введение

Ацетаминофен (АМ), также известный как парацетамол или N-ацетил-P-аминофенол, представляет собой популярное жаропонижающее и обезболивающее средство, которое широко используется во всем мире уже более века [1–4]. АМ является безопасным и эффективным анальгетиком с противовоспалительными свойствами, который применяется при многих патологических состояниях [2]. В последние годы препарат также активно стали использовать при сильном болевом синдроме, например на фоне онкологических заболеваний, в качестве адъювантного препарата совместно с опиоидными анальгетиками [3, 4].

Хорошо известно, что при острой и хронической передозировке АМ вызывает тяжелую гепато- и нефротоксичность [2, 5]. Передозировка АМ является наиболее частым триггером повреждения печени и острой печеночной недостаточности, а также показанием для госпитализации пациентов в отделения анестезиологии и реанимации при тяжелых отравлениях [6, 7]. Еще в конце 1960-х гг. стало понятно, что острое отравление АМ может привести к выраженной острой печеночной и почечной недостаточности с возможным летальным исходом, особенно у людей с сопутствующей хронической алкогольной зависимостью или нервной анорексией [4, 8].

Распространенность передозировки АМ объясняется его широким присутствием во многих популярных комбинированных лекарственных препаратах [8]. Отравление при

приеме АМ может происходить случайно, ятрогенно или намеренно [8, 9]. Практически все передозировки этим препаратом происходят за счет приема пероральных форм (АМ также существует в инъекционной форме) [8]. Согласно современным литературным данным, во многих странах это наиболее распространенный препарат, принимаемый во время суицидальных попыток [8–10]. Показано, что однократные дозы АМ при суициде, превышающие 15–25 г, могут вызвать серьезное повреждение печени, приводящее к смерти в 25 % случаев [11]. В крупном проспективном когортном исследовании в США, в которое было включено 2070 пациентов с острой печеночной недостаточностью, госпитализированных с 1998 по 2013 г., продемонстрировано, что отравление АМ было основным триггером почти у половины участников [12].

30–50 % случаев гепатотоксичности на фоне острого отравления АМ в настоящее время являются результатом «непреднамеренной передозировки или терапевтического несчастного случая, при этом суточная доза лишь незначительно превышает рекомендуемое дозирование, но существуют определенные факторы риска, усиливающие отравление» [11]. К таким факторам в первую очередь относят хроническую алкогольную зависимость, ожирение, кахексию и одновременный прием препаратов, которые взаимодействуют с системой цитохрома Р450 (*англ.* Cytochrome P450, CYP) [4, 11]. Люди часто случайно превышают дозу АМ, не осознавая, что это вещество входит в состав множества лекарственных препаратов, которые они принимают [13, 14]. К ним относятся снотворные и лекарственные средства от простуды, гриппа и аллергии [14]. Кроме того, при приеме таблеток пролонгированного действия этот препарат остается в организме в течение длительного периода времени [14]. Такие случайные передозировки обычно приводят к более тяжелым осложнениям и высокой вероятности летального исхода [13].

АМ — один из наиболее часто используемых препаратов для лечения боли и лихорадки у детей [14]. Частично это связано с противопоказанием назначения «Аспирина» детям (например, при синдроме Рея) [14]. Случайное отравление также может произойти у детей младшего возраста при неконтролируемом доступе к лекарствам [14]. Хотя непреднамеренное острое отравление АМ чаще встречается у детей, у взрослых оно часто протекает тяжелее и нередко со смертельным исходом [14, 15].

Поскольку стандартные фармакологические методы интенсивной терапии в отделениях анестезиологии и реанимации при острой передозировке АМ имеют ограниченную эффективность, в последние годы появился повышенный интерес к разработке новых терапевтических подходов при этой патологии [13]. Такие альтернативные подходы в первую очередь требуют углубленного понимания патогенеза острой передозировки АМ [13].

**Цель работы** — определение современного состояния проблемы патогенеза, клинических проявлений и интенсивной терапии при острых передозировках АМ, в т. ч. разбор новых и экспериментальных методов лечения.

### Материалы и методы

Проведен поиск и анализ современных иностранных работ по изучаемой проблематике с использованием баз данных Cochrane Library, Medscape и PubMed. Поиск источников для обзора литературы проводился с помощью поисковых слов: acetaminophen, overdose, intensive therapy, N-acetylcysteine, mitochondrial dysfunction, oxidative stress. Найдено 344 работы, опубликованные в высокорейтинговых зарубежных журналах с 2003 по 2024 г. После анализа полученной информации для настоящего обзора отобрано 76 работ, которые четко

отвечали цели работы. Критерий включения — результаты научных исследований, в которых представлена информация о патогенетических механизмах, клинических проявлениях, симптоматическом и патогенетическом лечении при острой передозировке АМ. Критерий невключения — результаты научных работ, в которых освещены вопросы острых передозировок АМ в рамках мультикомплексных отравлений.

## Результаты и обсуждение

### Фармакокинетика и фармакодинамика ацетаминофена

Для более четкого понимания аспектов острой передозировки АМ, приводим дополнительный обзор фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

#### Фармакокинетика

При пероральном приеме АМ быстро и эффективно всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая пиковой концентрации в плазме крови в течение 30–60 мин. [15, 16]. Терапевтические концентрации АМ в плазме крови варьируются от 5 до 20 мкг/мл, что составляет примерно 33–132 мкмоль/л [15]. Период полувыведения препарата длится около 2 ч., но у пациентов с дисфункцией печени он может увеличиваться до 16–18 ч. [15]. Прием препарата с пролонгированным высвобождением АМ может привести к достижению пиковых уровней в сыворотке крови более чем через 4 ч. [14]. АМ подвергается преимущественно печеночному метаболизму с использованием 3 различных путей: 1) конъюгации с глюкуроном (40–67 %); 2) конъюгации с сульфатом (20–46 %); 3) окислительного метаболизма (5–15 %) с помощью CYP450, особенно за счет изоформ CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2A6 [1, 13, 15–18]. Сульфатирование в метаболизме АМ в первую очередь опосредовано ферментами сульфотрансфераз, которые используют 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат в качестве донора сульфатной группы [13].

Такие ферментативные реакции при метаболизме АМ образуют реактивный и токсичный промежуточный продукт, известный как NAPQI<sup>1</sup> [1, 16]. Среди ферментов CYP450 именно CYP2E1 идентифицирован как основная форма, участвующая в метаболизме АМ до NAPQI, хотя другие члены семейства, такие как CYP1A2 и CYP3A4, при определенных обстоятельствах также могут играть важную роль [7, 13]. Известно, что NAPQI быстро реагирует с клеточными сульфгидрильными группами [13]. В последующем NAPQI нейтрализуется и теряет свою токсичность за счет связывания с восстановленным глутатионом, который затем превращается в цистеиновые или меркаптуровые конъюгаты [1, 2]. Эти два метаболита уже являются нетоксичными и легко выводятся с мочой и желчью из организма [1–3, 15, 16, 19].

На метаболизм АМ могут влиять различия генотипов, а также вариации глюкуронидации, которые описаны в разных популяциях, в первую очередь из-за полиморфизма ферментов UDP-глюкуронозилтрансферазы<sup>2</sup> [20]. Недавно показано, что люди с генотипом UDP-глюкуронозилтрансферазы 2B15 демонстрируют более высокие концентрации аддуктов белков при распаде АМ по сравнению с людьми, не имеющих этого генотипа [20]. Образование аддуктов белков АМ и их высвобождение в кровоток в настоящее время являются областями интенсивных исследований из-за клинических особенностей при лечении пациентов с этой патологией ввиду того, что аддукты белка АМ, могут служить качественными биомаркерами, полезными для диагностики при передозировке АМ [20].

Таким образом, только при условии, что процессы глюкуронидации и сульфатирования активны, а запасы глутатиона в печени адекватно поддерживаются, терапевтические

<sup>1</sup> NAPQI — N-ацетил-p-бензохинонимин (*англ.* N-Acetyl-p-Benzoquinone Imine).

<sup>2</sup> UDP — уридиндифосфат (*англ.* Uridine Diphosphate).

дозы АМ не вызывают повреждения печени, поскольку весь образующийся NARQI эффективно утилизируется [13].

#### *Фармакодинамика*

Одно из первых опубликованных исследований АМ по оценке его фармакодинамики — работа Р. Дж. Флауера и Дж. Р. Вейна (*англ.* R.J. Flower & J.R. Vane; 1972). Исследователи впервые продемонстрировали мощное ингибирование этим препаратом синтеза простагландина E2 в головном мозге, превышающее почти в 8 раз аналогичный процесс в селезенке, тогда как у других нестероидных противовоспалительных средств результаты в этих органах были одинаковыми [21]. Эта работа стала продолжением удостоенного Нобелевской премии по физиологии и медицине (1982) исследования Дж. Р. Вейна, который показал, что механизм действия «Аспирина» и других нестероидных противовоспалительных препаратов опосредован через ингибирование фермента циклооксигеназы, что приводит к снижению синтеза простагландина E2 [21]. Известно, что АМ может инактивировать путь циклооксигеназы в центральной нервной системе и головном мозге, но не периферических тканях [15, 17]. АМ напрямую действует на гипоталамус, оказывая жаропонижающее действие [15]. Анальгезирующие свойства могут быть обусловлены его стимулирующим действием на нисходящие серотонинергические пути в центральной нервной системе [16]. В дополнительных исследованиях предполагается, что АМ или один из его метаболитов — АМ404 — может активировать каннабиноидную систему [16]. Эта активация происходит путем ингибирования поглощения или деградации анандамида и 2-арахидоноилглицерина, тем самым способствуя его анальгезирующему действию [16].

#### **Терапевтические и токсические дозы**

У взрослых рекомендуемая доза АМ в качестве анальгетического и противовоспалительного средства составляет 1 000 мг каждые 6 ч. или 650 мг каждые 4 ч. [15, 16, 22]. Максимальная разовая доза не должна превышать 1 000 мг, а минимальный интервал приема составляет 4 ч. [15, 16]. В терапевтических дозах (от 650 до 1 000 мг для взрослых 3–4 раза в день) препарат практически не вызывает побочных эффектов [4, 8]. Для детей однократная доза АМ составляет 10–15 мг/кг, максимальная суточная доза — 60–75 мг/кг [15, 16, 23]. Минимальный интервал приема у детей такой же, как и у взрослых, — 4 ч. [16].

Клинически значимая передозировка АМ определяется приемом не менее 50 г препарата в сутки или уровнем выше 300 мкг/мл в крови через 4 ч. после приема [4, 24]. Превышение суточной дозы АМ  $\geq 10$  г или  $\geq 200$  мг/кг может привести к фатальному повреждению печени с возможным летальным исходом [14, 15, 22]. У здоровых детей в возрасте от 1 года до 6 лет минимальная токсическая доза АМ при однократном приеме составляет 150 мг/кг, а однократный пероральный прием  $\geq 250$  мг/кг представляет значительный риск гепатотоксичности [14]. Дети, которые принимают внутрь  $>350$  мг/кг и не получают соответствующего лечения, подвергаются высокому риску тяжелой гепатотоксичности с возможным летальным исходом [14].

#### **Патофизиологические механизмы гепатотоксичности и нефротоксичности при острой передозировке ацетоминифеном**

Поскольку повреждающие эффекты АМ на печень и почки у человека являются дозозависимыми, токсические механизмы этого препарата можно с высокой достоверностью воспроизвести в экспериментах на животных, особенно на мышах [6]. В связи с этим с момента появления мышинной модели при острой передозировке АМ в 1970-х гг. основные триггеры повреждения гепатоцитов и нефроцитов тщательно изучены, и сегодня известны многие ключевые аспекты патогенетического механизма дисфункции печени и почек при острой передозировке препаратом [6].

Гепатотоксичность является наиболее известным выраженным побочным эффектом при передозировке или отравлении АМ [3, 5]. В случае острой передозировки АМ может вызвать тяжелое повреждение печени, которое многократно подтверждено как в доклинических, так и клинических исследованиях [3, 5]. Прием токсических доз АМ также инициирует острое повреждение почек из-за формирования острого тубулярного некроза в проксимальных канальцах [25]. Помимо этого, регулярное употребление препарата в повышенных дозах приводит к хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности с интерстициальным фиброзом или папиллярным некрозом [25]. Согласно литературным данным, острая почечная недостаточность возникает примерно у 1–2% пациентов с передозировкой АМ и в большинстве случаев становится клинически значимой уже после проявлений гепатотоксичности [26].

В случае острого попадания в организм чрезмерных доз АМ ограниченные запасы глутатиона в печени быстро истощаются, что приводит к резкому повышению концентрации NAPQI [15, 16, 20]. Это делает свободный и реактивный NAPQI доступным для реакции с сульфгидрильными группами с образованием аддуктов белков АМ [6, 20]. Митохондриальные аддукты вызывают утечку электронов из комплекса III митохондриальной цепи переноса электронов в цитозоль [6]. Запуск оксидативного стресса (ОС) активирует редокс-чувствительный и митоген-активируемый протеинкиназный каскад, что приводит к активации (фосфорилированию) JNK<sup>1</sup> [6]. P-JNK транслоцируется в митохондрии и связывается с белком SAB<sup>2</sup>, что запускает дальнейшее нарушение электрон-транспортной цепи на фоне нарастающего ОС [6]. Образующиеся супероксидные радикалы легко реагируют с радикалами оксида азота с образованием пероксинитрита [6]. Последний — мощный окислитель в митохондриях — запускает митохондриальную дисфункцию и некроз клеток в печени и почках [6]. В высоких концентрациях NAPQI также вступает в реакцию с липидами и нуклеиновыми кислотами [1, 15, 16].

Таким образом, NAPQI является важным печеночным токсином, который повреждает митохондриальные белки печени, нарушая синтез аденозинтрифосфата, что приводит к повреждению гепатоцитов за счет активации ОС и нитрозативного стресса, а также усиления воспаления [3, 24]. Эти патогенетические механизмы также могут привести к потенциальной нефротоксичности [3, 16, 24, 27, 28].

#### *Митохондриальный оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция*

Митохондрия — важнейшая органелла энергетического обмена в клетках, которая синтезирует большую часть пула аденозинтрифосфата посредством окислительного фосфорилирования, который необходим для поддержания нормального клеточного функционирования [2]. Митохондриальная дисфункция играет важную роль в повреждении печени, вызванном острой передозировкой АМ [3, 20, 29]. В современных исследованиях показано, что нарушение проницаемости митохондриальной мембраны на фоне приема высоких доз АМ может привести к высвобождению эндонуклеазы G и цитохрома C в цитоплазму, что инициирует повреждение митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [20, 29]. Выработка глутатиона быстро истощается, что приводит к резкому увеличению реактивного и токсического метаболита NAPQI, вызывая нитрование тирозина митохондриальных белков, усугубляющее митохондриальную дисфункцию [2]. NAPQI образует аддукты с митохондриальными белками за счет активации глутатионпероксидазы и аденозинтрифосфатсинтазы, что запускает процессы митохондриальной дисфункции, некроза гепатоцитов и нефроцитов [2, 3].

<sup>1</sup> JNK — N-концевая киназа c-jun (*англ.* c-jun N-Terminal Kinase).

<sup>2</sup> SAB — сурфактантассоциированный белок (*англ.* Surfactant-Associated Protein).

В нескольких исследованиях подтверждено, что АМ-индуцированный митохондриальный ОС нарушает метаболические процессы цикла лимонной кислоты и  $\beta$ -окисления жирных кислот, тем самым блокируя выработку аденозинтрифосфата и ускоряя гибель гепатоцитов [30]. Эксперименты на животных показали, что гепатоциты в культуре, подвергшиеся воздействию токсической концентрации АМ, накапливают активные формы кислорода, которые окисляют 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин, маркер клеточного ОС [31]. Основной характеристикой митохондриальной дисфункции, вызванной аддуктами АМ, также является повышенная генерация активных форм кислорода, таких как супероксид и пероксинитрит, которые могут модифицировать белки путем нитрования их тирозиновых остатков [1, 20, 32]. Важность митохондриального супероксида в формировании гепатотоксичности при передозировке АМ подтверждена выраженным повреждением печени у мышей с частичным дефицитом антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, которая удаляет супероксид в митохондриях [20]. Не менее важными окислительными радикалами на фоне митохондриального ОС являются высокие концентрации производных оксида азота [1]. Митохондриальный ОС может привести к прямой нефротоксичности [25].

В настоящее время описано три основных сигнальных белка, включая JNK, NRF2<sup>1</sup> и p53, которые участвуют в митохондриальном ОС [2]. Примечательно, что все эти белки могут служить важными терапевтическими мишенями для снижения митохондриального ОС, вызванного острой передозировкой АМ [2].

#### *Активация воспаления*

Передозировка вызванная АМ может вызвать обширное воспаление в тканях печени и почек [2, 33]. Поврежденные гепатоциты и нефроциты высвобождают огромное количество клеточных субстанций, таких как фрагменты ядерной ДНК, митохондриальную ДНК, HMGB1<sup>2</sup> и аденозинтрифосфат [34]. Эта клеточная субстанция, также известная как DAMP<sup>3</sup>, связывается с Toll-подобными рецепторами в макрофагах и активирует их, что способствует образованию воспалительных комплексов и последующему высвобождению провоспалительных цитокинов [2, 13]. Подтверждено, что Toll-подобный рецептор 4 (*англ.* Toll-Like Receptor 4, TLR4) и TLR9 особенно тесно связаны с развитием АМ-индуцированного гепатита [35]. После передозировки АМ такие цитокины, как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6<sup>4</sup>, а также хемокины — MCP-1 и MIP-2<sup>5</sup> — обнаружены в высоких концентрациях в плазме крови как в доклинических, так и клинических исследованиях [36]. Образующиеся провоспалительные цитокины и хемокины могут активировать нейтрофилы и моноциты, а также рекрутировать эти клетки в печень и почки, где они затем могут усугубить некроз гепатоцитов и нефроцитов [2, 13, 20].

#### *Нарушение эндоплазматического ретикулума*

Печень является основным органом, участвующим в метаболизме лекарственных препаратов и в которой имеется обширная эндоплазматическая сеть, являющаяся основным местом синтеза, процессинга и транспорта различных белков в клетках [2]. Увеличение количества неправильно свернутых или развернутых белков в эндоплазматической сети может индуцировать нарушение эндоплазматического ретикулума (ЭР) [2]. Сегодня уже

<sup>1</sup> NRF2 — редокс-чувствительный транскрипционный фактор 2 (*англ.* Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2).

<sup>2</sup> HMGB1 — высокоподвижный групповой белок B1 (*англ.* High-Mobility Group Protein B1).

<sup>3</sup> DAMPs — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Patterns).

<sup>4</sup> TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$  (*англ.* Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ). ILs — интерлейкины (*англ.* Interleukins).

<sup>5</sup> MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* Monocyte Chemoattractant Protein 1). MIP-2 — макрофагальный воспалительный белок 2 (*англ.* Macrophage Inflammatory Protein 2).

не вызывает сомнения тот факт, что острая передозировка АМ приводит к дисфункции ЭР и индуцирует апоптоз клеток [2]. В доклинических и клинических исследованиях показано, что нарушение ЭР в печени происходит под влиянием тяжелого митохондриального ОС, вызванного высокими дозами АМ [37].

#### *Аутофагия*

Аутофагия — это процесс, который строго регулируется клеточной единицей, обновляет клетку, удаляя отработанное содержимое цитоплазмы, включая макромолекулы, неправильно свернутые белки и поврежденные органеллы [2]. В качестве основного механизма поддержания клеточного гомеостаза аутофагия способна устранять аддукты АМ и поврежденные митохондрии, тем самым предотвращая АМ-индуцированный некроз [38]. PINK1<sup>1</sup> может действовать как молекулярный сенсор для определения функционального состояния митохондрий [2]. Когда митохондрии повреждаются, PINK1 сначала накапливается на внешней мембране митохондрий, а затем активирует убиквитинлигазу E3, чтобы инициировать митохондриальную аутофагию [2]. АМ-индуцированное образование белковых аддуктов на клеточных белках требует их удаления для поддержания клеточного гомеостаза; передозировка АМ увеличивает количество аутофагосом, особенно в периферической области, где гепатоциты более восприимчивы к образованию реактивного метаболита из-за повышенной экспрессии CYP2E1 [13].

#### *Апоптоз*

Показано, что во время токсичности АМ печени активируются определенные компоненты апоптотического механизма [1]. Гистопатология печени в рамках доклинических и клинических исследований показывает очаговые некротические участки, распространяющиеся по всей паренхиме [1]. Наиболее пораженной областью является центрилобулярная зона (зона III) из-за большего распределения и содержания в ней CYP450 и, следовательно, максимальной биоактивирующей способности гепатоцитов в этой области по сравнению с другими сегментами печени [1]. Интенсивность некроза может также распространяться на зоны I и II, что обычно наблюдается при применении чрезвычайно токсичных доз АМ [1].

Однако только в нескольких исследованиях изначально предполагалось, что повреждение печени, вызванное передозировкой АМ, связано с апоптозом [13]. Позднее достоверность этих исследований была поставлена под сомнение, поскольку не было обнаружено морфологических доказательств образования апоптотических элементов [13]. Кроме того, не найдено статистически значимой активации каспазы (повышение активности фермента, расщепление прокаспазы) в экспериментах по острой передозировке АМ [13]. К тому же в доклинических исследованиях продемонстрировано, что высокоэффективные ингибиторы панкаспазы не защищали от гепатотоксичности АМ [13].

#### **Клинические проявления острой передозировки ацетаминофеном**

У большинства пациентов с острой передозировкой АМ симптомы не проявляются в первые часы после приема токсичных доз препарата [16]. Уровни передозировки достигают максимума только через 4 ч., если только другие факторы не могут задержать опорожнение желудка, например одновременный прием препарата, замедляющего перистальтику желудка, или если АМ находится в форме пролонгированного действия [15].

Признаки и симптомы токсичности АМ проявляются в четырех основных прогрессивных фазах [14, 16, 39–43]:

---

<sup>1</sup> PINK1 — PTEN-индуцированная киназа 1 (*англ.* PTEN-Induced Kinase 1); PTEN — гомолог фосфатазы и тензина (*англ.* Phosphatase and Tensin Homolog).

- 1) длится от получаса до 24 ч.; наблюдаются анорексия, тошнота, рвота, потливость и вялость; хотя эти симптомы могут уменьшиться в течение 24–72 ч., концентрации аспаратаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) уже могут быть резко повышенными; зачастую у пациента может полностью отсутствовать клиническая симптоматика;
- 2) длится 24–72 ч.; симптомы включают в себя болезненность в правой подреберной области, увеличение печени, повышение уровня билирубина, а также удлинение протромбинового времени; параллельно увеличиваются показатели АСТ или АЛТ;
- 3) длится 72–96 ч.; характеризуется нарастающими признаками острой печеночной недостаточности, включая желтуху, гипогликемию и энцефалопатию, что в конечном итоге приводит к метаболическому ацидозу, гипотермии и шоку; могут наблюдаться признаки церебральной недостаточности (нарушение уровня сознания) с нарастанием отека головного мозга; появляются признаки гемодинамической нестабильности (артериальная гипотония и тахикардия);
- 4) длится 4–14 дней; пациент либо умирает от полиорганной недостаточности, либо выздоравливает от острой печеночной недостаточности.

Основой диагностики передозировки АМ является определение концентрации препарата в сыворотке крови [14]. Этот тест рекомендуется даже при отсутствии клинических симптомов, поскольку проявления острой передозировки АМ часто происходят с задержкой [14]. Номограмма Румака — Мэттью представляет собой логарифмический график, начинающийся не с момента приема токсической дозы препарата, а только через 4 ч., после чего абсорбция у препарата считается достаточной [14, 43]. Такая номограмма позволяет прогнозировать возможную гепатотоксичность после однократного (через  $\geq 4$  ч.) приема АМ [4, 14]. Если уровни АМ в крови пересекают линию лечения выше 200 (рисунок), а концентрация АМ в сыворотке крови составляет 140–150 мкг/мл через 4 ч. после приема, это указывает на необходимость назначения N-ацетилцистеина (*англ.* N-Acetylcysteine, NAC) [4, 14, 39, 41, 44].

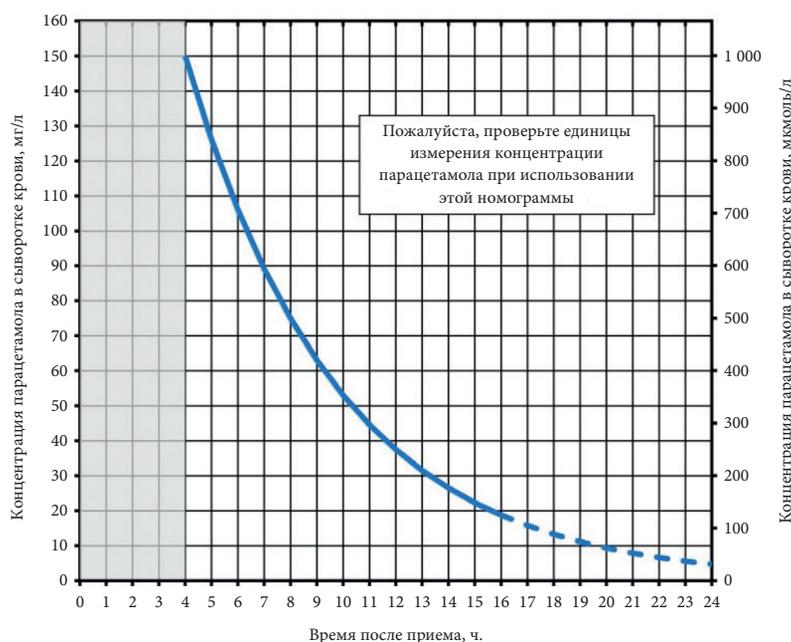


Рис. Номограмма Румака — Мэттью [4]

Недавние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с концентрацией АМ выше значения в 300 мкг/мл по номограмме Румака — Мэттью гепатотоксичность развивается с большей частотой, чем у пациентов ниже этого значения, что позволяет предположить, что увеличение дозы НАС может быть полезным именно при этом пороге [15].

### **Интенсивная терапия**

Протоколы интенсивной терапии при острой передозировке АМ различаются во всем мире [22, 45]. Однако базовые алгоритмы схожи в том, что необходима экстренная госпитализация пациента в отделение анестезиологии и реанимации, обеспечение венозного доступа, полное клинико-лабораторное обследование [15, 16]. Лабораторные анализы при поступлении включают в себя определение щелочной фосфатазы, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, уровня глюкозы крови, азота мочевины крови и креатинина, липазы и амилазы (при болях в животе) [15].

Промывание желудка имеет смысл, если экспозиция после приема АМ составляет менее 2 ч. [16]. Ведение таких пациентов должно включать в себя поддержание проходимости дыхательных путей с проведением оксигенотерапии при наличии острой дыхательной недостаточности, назначение инфузионной терапии и вазопрессоров при имеющейся артериальной гипотонии [16]. Последняя является распространенным симптомом при острой передозировке АМ, и пациентам в условиях отделения анестезиологии и реанимации часто требуется инотропная поддержка норадреналином (норэпинефрином) или адреналином, которая должна проводиться под контролем инвазивного гемодинамического мониторинга после адекватной инфузионной терапии [41]. Внутричерепное давление следует контролировать у всех пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких [41]. Маннитол (1 г/кг, внутривенно) используется при лечении отека головного мозга для поддержания внутричерепного давления ниже 20 мм рт. ст. [41].

Ведение пациентов, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации в течение 24 ч. после острой передозировки, определяется концентрацией АМ в плазме крови, которая отображается в зависимости от времени с момента приема по номограмме Румака — Мэттью, значения по которой указывают на необходимость назначения НАС [41].

Лишь в 1970-х гг. было разработано несколько антидотов, восполняющих уровень глутатиона и детоксицирующих NAPQI [4]. НАС является наиболее эффективным антидотом у животных и людей при острой передозировке АМ, что привело к его утверждению в качестве основного клинического антидота еще в 1980-х гг. [6, 15]. Важно отметить, что НАС по-прежнему остается единственным клинически одобренным антидотом при передозировке АМ у пациентов спустя более 40 лет [6].

Известно, что АМ эффективно поддается удалению с помощью экстракорпоральной терапии (гемодиализа, плазмафереза, непрерывной вено-венозной гемофильтрации), а в тяжелых обстоятельствах проводится трансплантация печени [39, 44]. Экстракорпоральные методы назначаются при наличии ухудшающегося неврологического статуса (энцефалопатии или комы) с депрессией вегетативного контроля системы кровообращения или дыхания; наличии тяжелого метаболического ацидоза ( $\text{pH}^1 < 7,1$ ), рефрактерного к поддерживающему лечению; уровне АМ в крови  $> 1\,000$  мг/л [39].

Для пациентов с тяжелой передозировкой и признаками митохондриальной дисфункции некоторые эксперты рекомендуют ранний гемодиализ в дополнение к введению НАС [44]. Гемодиализ приводит к быстрой коррекции метаболического ацидоза и менее опасен, чем

<sup>1</sup> pH — водородный показатель (*лат. pondus Hydrogenii*).

гемоперфузия [39]. Некоторые авторы продемонстрировали успех в предотвращении гепатотоксичности, вызванной АМ, с помощью раннего и прерывистого гемодиализа [24].

#### *Классические методы интенсивной терапии*

НАС. В настоящее время является стандартным средством лечения острого отравления или передозировки АМ, которое назначается в виде либо внутривенного введения в течение 20–21 ч. после госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации, либо 72-ч. перорального режима приема [1, 3, 4, 15, 16, 46]. Суммарная суточная доза НАС вводимого внутривенно составляет 300 мг/кг (в виде 3 отдельных введений) [14]. Для стартовой дозы препарат рекомендуется вводить объемом 150 мг/кг (максимум 15 г) в 200 мл 5%-го раствора глюкозы в виде инфузии в течение 60 мин. [14]. Для второго введения доза НАС составляет 50 мг/кг (максимум 5 г) в 500 мл 5%-го раствора глюкозы и вводится в течение 4 ч. [14]. Для третьей дозы разводится 100 мг/кг (максимум 10 г) препарата в 1000 мл инфузии и вводится в течение оставшихся 16 ч. [14].

Рекомендованная в настоящее время схема перорального дозирования для лечения передозировки АМ состоит из ударной дозы перорального НАС 140 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 70 мг/кг каждые 4 ч. в течение 72 ч. [47]. Предпочтительнее внутривенное введение НАС, поскольку при передозировке АМ часто возникает рвота [16]. НАС необходимо назначать в высоких дозах из-за его низкой биодоступности, однако следует помнить, что это может увеличить риск побочных реакций [35].

Показаниями к назначению НАС являются уровни АМ в сыворотке крови, попадающие в токсический диапазон по номограмме Румака — Мэттью: уровень АМ более 10 мкг/мл при неизвестном времени приема; доза АМ более 140 мг/кг, принятая более 8 ч. назад; отклонения лабораторных показателей (повышение АСТ или АЛТ) при приеме внутрь более 24 ч. назад [15].

При острой передозировке, произошедшей в достоверно известное время, введение НАС не требуется при условии, что пиковая концентрация АМ у пациента находится ниже линии лечения 200 по номограмме Румака — Мэттью [40].

Гепатопротекторный молекулярный механизм НАС при передозировке АМ в основном объясняется увеличением истощенного глутатиона и детоксикацией высоких концентраций NAPQI [1, 3, 15, 16, 24]. НАС может эффективно удалять пероксинитрит, тем самым снижая проявления ОС [2, 6]. Кроме этого, НАС увеличивает локальную концентрацию оксида азота и способствует микроциркуляторному кровотоку, усиливая местную доставку кислорода к периферическим тканям [15]. НАС также может быть преобразован в промежуточные продукты цикла Кребса и поддерживать биоэнергетику митохондрий [6].

До того как стало доступно лечение НАС, заболеваемость после передозировки АМ была значительной: у людей с исходной концентрацией АМ выше линии номограммы вероятного риска (200 мг/л через 4 ч.) зарегистрированная смертность среди пациентов составляла около 5,0% [4]. Этот показатель упал до 0,4% после введения в практику интенсивной терапии НАС [4].

Большая часть доказательств использования и эффективности НАС при отравлении АМ получена только в рамках наблюдательных исследований [4]. Из-за высокой эффективности НАС в нескольких пилотных работах на людях в 1970-х гг. начаты крупномасштабные клинические исследования, но по этическим причинам Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) отклонило первоначально предложенные рандомизированные контролируемые испытания [6].

Дж. Л. Грин и др. (англ. J.L. Green et al.) включили в свой метаанализ 5 164 участника с отравлением АМ и сравнили эффективность внутривенного и перорального НАС. Частота гепатотоксичности была одинаковой в обеих группах и составляла 5–6% при раннем лечении (в течение 8–10 ч. после приема внутрь), возрастала до 23–26%, если лечение проводилось после этого времени [48].

В связи с этим считается, что НАС полностью защищает от токсичности для печени, если его ввести в течение первых 8 ч. после достоверно установленного факта передозировки АМ [1, 2, 14, 15, 48–51]. Однако при тяжелых клинических проявлениях НАС следует назначать независимо от времени, прошедшего с момента передозировки [14]. В современных исследованиях показано, что внутривенный НАС первой линии столь же эффективен, как и другой, более ранний антидот — метионин, — и имеет мало побочных эффектов [4].

Однако совсем недавно в наблюдательных исследованиях обнаружен повышенный риск острого повреждения печени даже у людей, получавших НАС в течение 8 ч. [49, 50]. Иногда при приеме больших доз АМ стандартная доза НАС не приводит к улучшению, поскольку этот препарат реагирует с NAPQI в соотношении 1: 1, а при более тяжелой передозировке концентрация NAPQI достоверно выше [39]. В таких случаях острое повреждение печени прогрессирует и может привести к летальному исходу [39].

Таким образом, несмотря на свою клиническую эффективность в большинстве случаев передозировки, НАС оказывает ограниченный положительный эффект у пациентов, особенно при поздней госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации и после передозировок в крайне высоких дозах, к тому же этот препарат не способствует регенерации печени [3, 6]. Помимо этого, НАС может вызывать различные побочные реакции во время его применения, включая кожную сыпь, аллергические реакции, бронхоспазм, артериальную гипотензию, тошноту, рвоту и даже летальный исход [2, 52].

**Фомепизол (4-метилпиразол).** Является клинически одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США антидотом при отравлении метанолом и этиленгликолем благодаря своему свойству ингибитора алкогольдегидрогеназы [6, 13]. Введенный в практику более 20 лет назад, он имеет хорошие показатели безопасности, а лечение фомепизолом вызывает очень ограниченные и незначительные побочные эффекты, такие как жжение в месте инъекции (13 из 536 пациентов) или тошнота (5 из 536 пациентов) [6].

В 2013 г. опубликован отчет о случае, в котором указывалось, что пациент, поступивший в отделение анестезиологии и реанимации с чрезвычайно высоким уровнем АМ в крови ( $>1100$  мкг/мл =  $>7,3$  мМ) и с подозрением на алкогольное отравление, получил комбинированное лечение НАС + фомепизолом с положительной динамикой [6]. Поскольку в исследованиях *in vitro* ранее было показано, что 4-метилпиразол является конкурентным ингибитором CYP2E1, связывающимся с сайтом субстрата фермента, выдвинута гипотеза, что положительный результат у пациента был связан с комбинированным действием НАС и фомепизола [6, 13, 24]. В других работах показано, что лечение фомепизолом снижает выработку NAPQI примерно в 10 раз у здоровых добровольцев [24]. Помимо ограничения выработки NAPQI фомепизол может предотвращать АМ-индуцированную гепатотоксичность даже после того, как АМ метаболизируется в NAPQI, ингибируя JNK — фермент, который играет важную роль в усилении митохондриального ОС при гепатотоксичности АМ [24].

В экспериментах на мышах использование однократного болюсного введения фомепизола 50 мг/кг (эквивалентная доза для человека — 4 мг/кг), показано, что этот препарат

устраняет образование всех окислительных метаболитов и предотвращает образование белковых аддуктов, что приводило к полной защите от повреждения печени, вызванного АМ [13]. Этот защитный эффект позже был подтвержден в экспериментах на гепатоцитах человека [13].

Фомепизол имеет минимальные побочные эффекты, а теоретическая польза в предотвращении гепатотоксичности и отличный профиль безопасности привели к увеличению его использования в качестве дополнительного лечения АМ-токсичности на практике [24].

**М е т и о н и н .** В 1984 г. в терапевтических рекомендациях «Британского медицинского журнала» метионин и НАС при острой передозировке АМ рассматривались как одинаково эффективные [4]. Хотя метионин вышел из практического применения в западных странах, он остается в списке основных лекарств Всемирной организации здравоохранения, а его эффективность рассмотрена и подтверждена в 2011 г. [49]. Так, на основе обзора исследований 2011 г. сформулирован вывод о том, что НАС и метионин обладают одинаковой эффективностью и безопасностью и нет никаких доказательств, опровергающих это [4]. К тому же более дешевый метионин является наиболее экономически выгодным антидотом при острой передозировке АМ [4].

**А к т и в и р о в а н н ы й у г о л ь .** Популярный сорбент, который часто используется при лечении людей, перенесших передозировку АМ [4]. Этот препарат обычно назначают, если пациент находится в сознании и обращается в течение 1 ч. после приема АМ [14]. Пероральный активированный уголь быстро адсорбирует АМ [14]. В многочисленных наблюдательных исследованиях изучалось влияние сорбента на всасывание АМ [4]. В работе с участием 981 участника обнаружено, что у людей, получавших активированный уголь в течение 2 ч. после приема АМ, реже наблюдалась токсичная концентрация АМ в крови, чем у пациентов, не принимавших сорбент (превышение 150 мг/л на 4-ч. линии по номограмме в 15% и 41% случаев соответственно) [22]. Аналогичным образом, С. Б. Даффулл и др. (*англ.* S. B. Duffull et al.) в исследовании 1 571 пациента с острым отравлением АМ обнаружили, что у тех, кто получал активированный уголь, была снижена вероятность достижения концентрации АМ выше 150 мг/л на 4-ч. линии номограммы Румака — Мэттью [53]. В серии наблюдений из 200 участников, принимавших более 40 г АМ в сутки, обнаружено, что концентрации АМ были заметно снижены у тех, кто получал активированный уголь, в течение 4 ч., параллельно отмечено снижение риска гепатотоксичности (АЛТ более 1 000 ЕД/л) [22]. Исследования на здоровых добровольцах показали снижение всасывания АМ при приеме активированного угля в течение 2 ч. [4].

*Новые и экспериментальные стратегии в интенсивной терапии острой передозировки ацетаминофеном*

Недостаточная эффективность НАС в клинической практике стимулирует постоянный поиск дополнительных лекарственных препаратов, которые могли бы улучшить терапевтическую эффективность при острой передозировке АМ [3, 6, 13]. Обширные исследования механизмов повреждения печени, вызванного АМ, привели к прогрессу и выявлению новых терапевтических целей [6]. В настоящее время исследуются альтернативные стратегии, ориентированные на некоторые новые патогенетические механизмы, описанные как потенциальные терапевтические мишени [1]. Кроме того, резко возросшее количество соединений, особенно натуральных продуктов, тестируемых в модели гепатотоксичности АМ, привело к идентификации многочисленных химических веществ, которые считаются предполагаемыми антидотами [6].

Однако, несмотря на многочисленные перспективные исследования последних десятилетий, идентифицировавшие потенциальные терапевтические цели, в настоящее время имеется очень мало соединений, которые могли бы иметь реальный шанс попасть в практику интенсивной терапии [13]. Во-первых, любое вмешательство, направленное на острое повреждение печени, должно конкурировать с существующим антидотом НАС [13]. Во-вторых, такие работы проведены только в рамках доклинических исследований и сегодня представляют лишь теоретический интерес [13].

#### *Коррекция митохондриального оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции*

В настоящее время клиническое лечение острой печеночной недостаточности при острой передозировке АМ в основном сосредоточено на купировании митохондриального ОС [2]. В ряде фармакологических исследований подтверждается нарастание митохондриальной дисфункции при гепатотоксичности на фоне острой передозировки АМ, поэтому предотвращение повреждения митохондрий или подавление поврежденных митохондрий может быть важной целью для эффективной терапии острой печеночной недостаточности [3].

Некоторыми авторами показано, что корректор митохондриальной дисфункции Mito-Tempo является потенциальным вариантом лечения пациентов с тяжелым отравлением АМ [20, 54, 55]. В экспериментах на мышах показано, что через 3 ч. после лечения уменьшилось повреждение печени на 70 %, а комбинация Mito-Tempo с НАС обеспечивала более эффективную защиту по сравнению с монотерапией НАС [55].

Метиленовый синий — еще один препарат для коррекции митохондриальной дисфункции, гепатопротекторное действие которого доказано на модели АМ-индуцированного гепатита в доклинических исследованиях [2, 56]. Выявлено, что этот корректор митохондриальной дисфункции может служить переносчиком электронов для эффективного восстановления функции митохондрий и поддержания их биоэнергетического гомеостаза, тем самым защищая мышей от острого повреждения печени [56].

Клофибрат и докозагексаеновая кислота в экспериментах на животных также показали эффективность в защите от острого повреждения печени, что достоверно коррелировало с повышенной экспрессией PPAR $\alpha$ <sup>1</sup> [57]. Авторы исследования предположили, что активированный PPAR $\alpha$  может индуцировать экспрессию UCP2<sup>2</sup> и повышать активность ферментов, связанных с  $\beta$ -окислением жирных кислот, а также пероксидазы в митохондриях [57]. По их мнению, это улучшало катаболизм жирных кислот и антиоксидантные процессы, чтобы противостоять повреждению печени, вызванному острой передозировкой АМ [57].

Кроме того, в качестве возможного лечения повреждения печени, вызванного АМ, предложен любопытный подход — замена или трансплантация митохондрий [58]. Последние являются органеллами сигнального узла многочисленных критических клеточных событий во время АМ-индуцированного повреждения печени [3].

#### *Борьба с воспалением*

Остается спорным вопрос о том, обладают ли препараты с противовоспалительной активностью эффективностью при клеточной защите от гепато- и нефротоксичности [59]. Несмотря на это, воздействие на воспаление может использоваться в качестве возможной терапевтической цели вмешательства для защиты от повреждения печени, вызванного АМ [59]. Доказано, что бензиловый спирт в экспериментах на мышах снижает высвобождение

<sup>1</sup> PPAR $\alpha$  — рецептор  $\alpha$ , активирующий пролиферацию пероксисом (англ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ ).

<sup>2</sup> UCP2 — белок 2, разобщающий целевой ген (англ. Mitochondrial Uncoupling Protein 2).

ние IL-1 и IL-18 TLR4-зависимым образом, тем самым предотвращая острое повреждение печени при передозировке АМ [59]. Атрактиленолид I (антагонист TLR4) также продемонстрировал очевидный защитный эффект против АМ-индуцированного гепатита [60]. Это активное соединение, вероятно, ингибирует активацию NF-κB<sup>1</sup> через пути TLR4/MAPKs/NF-κB<sup>2</sup>, тем самым подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IL-1β, IL-6 и TNFα [60]. Блокирование рекрутирования нейтрофилов также является возможным подходом к лечению при передозировке АМ [2].

#### *Коррекция нарушений эндоплазматического ретикулула*

Показано, что СНОР<sup>3</sup> индуцируется стрессом ЭР и опосредует апоптоз на фоне токсического действия АМ [61]. Сообщалось, что симвастатин может защищать мышей от АМ-индуцированного гепатита, ингибируя экспрессию СНОР [62]. Озагрел (антиагрегационное и антитромботическое средство) в доклиническом исследовании также снижал гибель гепатоцитов за счет снижения экспрессии СНОР [63]. Кроме того, 4-фенилмасляная кислота, химический шаперон, который способствует правильному сворачиванию белков, может предотвратить повреждение печени у мышей, вызванное АМ [2]. Основные механизмы включают в себя снижение апоптоза, индуцированного ЭР, за счет подавления экспрессии СНОР [64].

Кроме того, блокаторы TLR-4 также способны ослаблять повреждение печени, вызванное АМ [65]. Интересно, что активация TLR-4 способствует активации ХВР1<sup>4</sup>, который является хорошо известным фактором транскрипции ХВР1, связанным со стрессом ЭР [66]. Эндоплазматический стресс способствует посттранскрипционному созреванию матричной рибонуклеиновой кислоты ХВР1, что приводит к продукции активной формы этого транскрипционного фактора [1]. 4-фенилбутират натрия (*англ.* 4-Phenylbutyrate, 4-PBA) представляет собой низкомолекулярную жирную кислоту, которая используется при лечении ряда заболеваний, включая повреждение печени вследствие ишемии-реперфузии, в т. ч. при передозировке АМ в экспериментальных исследованиях [67].

#### *Снижение уровня JNK*

Влияние на JNK, которая участвует в передаче сигналов воспалительного и (или) клеточного стрессового ответа, считается ключевым медиатором в развитии гепатотоксичности при передозировке АМ и является перспективным терапевтическим вариантом лечения острой интоксикации этим препаратом [3, 55, 68]. К. Латчумикандан и др. (*англ.* С. Latchoumicyandane et al.) [69] обнаружили, что лефлуномид, противоревматический препарат, может ингибировать фосфорилирование JNK и ослаблять АМ-индуцированное повреждение печени.

Среди известных фармакологических эффектов 4-фенилмасляная кислота модулирует функцию факторов транскрипции, связанных с эндоплазматическим стрессом, включая JNK и ХВР1 [70]. В экспериментах на животных продемонстрированы защитные свойства 4-PBA при введении до или после токсического введения АМ мышам [71]. В другой экспериментальной работе 4-PBA резко уменьшал фрагментацию ДНК печени, вызванную острой передозировкой АМ [1].

<sup>1</sup> NF-κB — ядерный фактор κB (*англ.* Nuclear Factor κB).

<sup>2</sup> MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* Mitogen-Activated Protein Kinase).

<sup>3</sup> СНОР — гомологичный белок С/ЕВР (*англ.* С/ЕВР Homologous Protein); С/ЕВР — цитозин-цитозин-аденозин-аденозин-тимидин-энхансер-связывающий белок (*англ.* Cytosine-Cytosine-Adenosine-Adenosine-Thymidine-Enhancer-Binding Protein).

<sup>4</sup> ХВР1 — X-box-связывающий белок 1 (*англ.* X-Box Binding Protein 1).

В работе С. Вана и др. (англ. X. Wang et al.) сообщалось, что ресвератрол снижает АМ-индуцированную активацию JNK и окислительное повреждение митохондрий [67]. Кроме того, лечение ресвератролом также индуцировало сиртуин-1 и улучшало регуляцию передачи сигналов р53, увеличивая количество белков, связанных с пролиферацией клеток, что способствовало пролиферации гепатоцитов [67].

Сообщено о замечательных защитных эффектах SP600125, химического ингибитора JNK и пептидного ингибитора d-JNKI1, при повреждении АМ-печени у мышей [3]. Показано, что SP600125 также оказывает защитное действие против АМ-индуцированного гепатита *in vivo* и *in vitro* [2]. В частности, отсроченное введение этого ингибитора в течение 5 ч. было более эффективным, чем NAC, у пациентов с повреждением печени [72].

Кроме того, в исследованиях, в которых оценивались эффекты ингибирования или удаления генов JNK, таких как *ASK1*, *GSK3B*, *MLK3*<sup>1</sup>, также подтверждают важную роль JNK в развитии АМ-индуцированного повреждения печени [3]. Однако другие авторы сообщают о противоречивых результатах, о последствиях делеции генов *JNK1* или *JNK2* [73].

#### Активация аутофагии

Модуляция аутофагии предложена в качестве возможной терапевтической цели при острой передозировке АМ [24]. В экспериментах на животных продемонстрировано, что убиквитинлигаза E3 (Паркин) вызывает митофагию путем деградации и удаления поврежденных митохондрий, активируя аутофагию за счет прямого взаимодействия с киназой 1 (PINK1) [1]. Вполне возможно, что фармакологическое усиление митофагии, опосредованной PINK1/Паркином, в будущем может стать потенциальной терапевтической альтернативой лечения передозировки АМ [1].

В рамках доклинических исследований иммунодепрессант рапамицин эффективно ослаблял острое повреждение печени у мышей с интоксикацией АМ, вызывая аутофагию [38]. Другими авторами показано, что кардамонин-индуцированная аутофагия путем активации сигнального пути NRF2, приводит к защите от АМ-индуцированного гепатита [38]. В экспериментах на животных доказано, что адипонектин — гормон, синтезируемый белой жировой тканью, — предотвращает АМ-индуцированный гепатит путем активации аутофагии, опосредованной путями AMPK и ULK1<sup>2</sup> [74]. Кроме того, обнаружено, что глобулярный адипонектин предотвращает АМ-индуцированную гибель гепатоцитов, что частично достигается за счет ингибирования ЭР и уменьшения воспаления путем индукции аутофагии [75]. В недавнем исследовании также показано, что физетин — растительный флавонол из группы флавоноидов, экстрагированный из фруктов и овощей, — способствует аутофагии за счет увеличения экспрессии белка аутофагии 5, тем самым подавляя развитие острого повреждения печени при острой передозировке АМ [76].

### Заключение

Острая передозировка АМ имеет жизнеугрожающие перспективы за счет формирования острой печеночной недостаточности с последующим развитием полиорганной. NAC является единственным патогенетическим методом лечения с высоким уровнем доказательности, остальная интенсивная терапия при передозировке АМ носит исключительно симптоматический подход. Необходимы дополнительные исследования в области разработки

<sup>1</sup> *ASK1* — ген киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (англ. Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1). *GSK3B* — ген киназы 3β гликогенсинтазы (англ. Glycogen Synthase Kinase 3β). *MLK3* — ген киназы 3 смешанного происхождения (англ. Mixed-Lineage Kinase 3).

<sup>2</sup> AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (англ. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase). ULK1 — Unc-51-подобная киназа 1 (англ. Unc-51-Like Autophagy-Activating Kinase 1).

новых лекарственных препаратов, направленных на основные звенья патогенеза при этом виде отравления, которые смогут расширить арсенал антидотной интенсивной терапии.

## Список источников | References

1. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological Research*. 2016;109:119–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>.
2. Luo G, Huang L, Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Experimental Biology and Medicine*. 2023;248 (5):412–424. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702221147563>.
3. Ishitsuka Y, Kondo Y, Kadowaki D. Toxicological property of acetaminophen: The dark side of a safe antipyretic/analgesic drug? *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;43(2):195–206. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00722>.
4. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *The Medical Journal of Australia*. 2020; 212(4):175–183. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.50428>.
5. Li X, Lao R, Lei J, Chen Y, Zhou Q, Wang T, et al. Natural products for acetaminophen-induced acute liver injury: A review. *Molecules*. 2023;28(23):7901. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28237901>.
6. Ramachandran A, Akakpo JY, Curry SC, Rumack BH, Jaeschke H. Clinically relevant therapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Biochemical Pharmacology*. 2024;228:116056. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116056>.
7. Klimov LYa, Aksenov AG, Popova EV, Pogorelova LV, Tsutsaev RO, Bykov YuV, et al. Acetaminophen-induced fulminant liver failure (clinical case presentation and a review of the literature). *Medical Council*. 2018;(11):76–83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-76-83>.
8. Prescott K, Stratton R, Freyer A, Hall I, Jeune I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;68(2):260–268. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03458.x>.
9. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, G Auzinger, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology*. 2013;59(1):74–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.010>.
10. Reddy KR, Ellerbe C, Schilsky M, Stravitz RT, Fontana RJ, Durkalski V, et al. Determinants of outcome among patients with acute liver failure listed for liver transplantation in the United States. *Liver Transplantation*. 2016;22(4):505–515. DOI: <https://doi.org/10.1002/lt.24347>.
11. Pholmoo N, Bunchorntavakul C. Characteristics and outcomes of acetaminophen overdose and hepatotoxicity in Thailand. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019;7(2):132–139. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00066>.
12. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2016; 164(11):724–732. DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-2211>.
13. Jaeschke H, Ramachandran A. Acetaminophen hepatotoxicity: Paradigm for understanding mechanisms of drug-induced liver injury. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2024;19:453–478. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051122-094016>.
14. Saljoughian M. Acetaminophen intoxication: A critical-care emergency. *U.S. Pharmacist*. 2016;41(12):38–41. Available from: <https://clck.ru/3LAGUo> [accessed 15 January 2025].
15. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen toxicity. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/28722946>.
16. Gerriets V, Anderson J, Patel P, Nappe TM. Acetaminophen. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/29493991>.
17. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical Research*. 2013;30(9):2174–2187. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1007-6>.
18. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review. *Archives of Toxicology*. 2015;89(2):193–199. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1432-2>.
19. Li Y, Hong X, Liang L, Wang X, Ladd-Acosta C. Association between acetaminophen metabolites and CYP2E1 DNA methylation level in neonate cord blood in the Boston Birth Cohort. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):132. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01551-4>.

20. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen toxicity: Novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*. 2018;18(1):19–30. PMID: <https://pubmed.gov/29054140>.
21. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 2021;8(4):351–371. DOI: <https://doi.org/10.1080/23328940.2021.1886392>.
22. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (2): CD003328. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>.
23. Zempsky WT, Bhagat PK, Siddiqui K. Practical challenges — use of paracetamol in children and youth who are overweight or obese: A narrative review. *Pediatric Drugs*. 2020;22(5):525–534. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00417-z>.
24. Williams EE, Quach D, Daigh A. Massive acetaminophen ingestion managed successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and renal replacement therapy. *Clinical Nephrology — Case Studies*. 2024;12(1):22–25. DOI: <https://doi.org/10.5414/CNCS111275>.
25. Park WY. Controversies in acetaminophen nephrotoxicity. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020; 39(1):4–6. DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.027>.
26. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology*. 2008;4(1):2–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03160941>.
27. Cheung C, Yu AM, Ward JM, Krausz KW, Akiyama TE, Feigenbaum L, et al. The CYP2E1-humanized transgenic mouse: Role of CYP2E1 in acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005; 33(3):449–457. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002402>.
28. Jaeschke H, Duan L, Akakpo JY, Farhood A, Ramachandran A. The role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2018;118:709–718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.025>.
29. Bajt ML, Knight TR, Lemasters JJ, Jaeschke H. Acetaminophen-induced oxidant stress and cell injury in cultured mouse hepatocytes: Protection by N-acetyl cysteine. *Toxicological Sciences*. 2004;80(2):343–349. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh151>.
30. Ganetsky M, Berg AH, Solano JJ, Salhanick SD. Metabolomic analysis of acetaminophen induced subclinical liver injury. *Clinical Toxicology*. 2020;58(8):804–812. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1696970>.
31. Bajt ML, Ramachandran A, Yan HM, Lebofsky M, Farhood A, Lemasters JJ, et al. Apoptosis-inducing factor modulates mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. 2011; 122(2):598–605. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr116>.
32. LoGuidice A, Boelsterli UA. Acetaminophen overdose-induced liver injury in mice is mediated by peroxynitrite independently of the cyclophilin D-regulated permeability transition. *Hepatology*. 2011;54(3):969–978. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24464>.
33. Jaeschke H, Ramachandran A. Mechanisms and pathophysiological significance of sterile inflammation during acetaminophen hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2020;138:111240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111240>.
34. Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicology Letters*. 2010;192(3):387–394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.016>.
35. Ntamo Y, Ziqubu K, Chellan N, Nkambule BM, Nyambuya TM, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Drug-induced liver injury: Clinical evidence of N-acetyl cysteine protective effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:3320325. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/3320325>.
36. Antoniadis CG, Quaglia A, Taams LS, Mitry RR, Hussain M, Abeles R, et al. Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans. *Hepatology*. 2012;56(2):735–746. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25657>.
37. Nagy G, Kardon T, Wunderlich L, Szarka A, Kiss A, Schaff Z, et al. Acetaminophen induces ER dependent signaling in mouse liver. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2007;459(2):273–279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.11.021>.
38. Ni HM, McGill MR, Chao X, Du K, Williams JA, Xie Y, et al. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*. 2016; 65(2):354–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.025>.
39. Awasthi P, Jindal A, Sharma Y, Vijai Williams, Ravikumar N, Nallasamy K, et al. Continuous venovenous hemofiltration as a rescue therapy for severe acetaminophen toxicity in a toddler. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2021;10(2):159–161. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712158>.
40. Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN. Treating acetaminophen overdose. *Canadian Medical Association Journal*. 2022;194(15):E554. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.210703>.
41. Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: An update for the intensivist. *Critical Care*. 2002;6(2):108–110. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc1465>.
42. McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: Progress and utility in research, medicine, and regulation. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2018;18 (9):797–807. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1508998>.

43. Sentsov VG, Gusev KYu, Davydova NS, Chekmarev AV. Paracetamol poisoning: Epidemiology, diagnosis, treatment (status of the issue). *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):108–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>.
44. Ali FM, Boyer EW, Bird SB. Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. *Alcohol*. 2008;42(3):213–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.11.005>.
45. Heard K, Newton A. Paracetamol overdose in adults. *BMJ Best Practice*. 2017:1–46. Available from: <https://clck.ru/3LERj8> [accessed 8 January 2025].
46. Williamson K, Wahl MS, Mycyk MB. Direct comparison of 20-hour IV, 36-hour oral, and 72-hour oral acetylcysteine for treatment of acute acetaminophen poisoning. *American Journal of Therapeutics*. 2013; 20(1):37–40. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e318250f829>.
47. Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? *Pharmacotherapy*. 2003;23(8):1052–1059. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.23.8.1052.32884>.
48. Green JL, Heard KJ, Albert D, Reynolds KM. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: A systematic review and meta-analysis. *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2013;14(3):218–26. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2012.4.6885>.
49. Cairney DG, Beckwith HK, Al-Hourani K, Eddleston M, Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clinical Toxicology*. 2016;54(5):405–410. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1159309>.
50. Marks DJB, Dargan PI, Archer JRH, Davies CL, Dines AM, Wood DM, et al. Outcomes from massive paracetamol overdose: A retrospective observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 83(6):1163–1165. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13214>.
51. Akakpo JY, Ramachandran A, Jaeschke H. Novel strategies for the treatment of acetaminophen hepatotoxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020;16(11):1039–1050. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1817896>.
52. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014;383(9918):697–704. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62062-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62062-0).
53. Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. *Clinical Toxicology*. 2013;51(8):772–776. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.830733>.
54. Du K, Ramachandran A, Weemhoff JL, Woolbright BL, Jaeschke AH, Chao X, et al. Mito-tempo protects against acute liver injury but induces limited secondary apoptosis during the late phase of acetaminophen hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2019;93(1):163–178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2331-8>.
55. Du K, Farhood A, Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2017;91(2):761–773. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1692-0>.
56. Lee KK, Imaizumi N, Chamberland SR, Alder NN, Boelsterli UA. Targeting mitochondria with methylene blue protects mice against acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2015;61(1):326–336. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27385>.
57. Patterson AD, Shah YM, Matsubara T, Krausz KW, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induction of uncoupling protein 2 protects against acetaminophen-induced liver toxicity. *Hepatology*. 2012;56(1):281–290. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25645>.
58. Shi X, Bai H, Zhao M, Li X, Sun X, Jiang H, et al. Treatment of acetaminophen-induced liver injury with exogenous mitochondria in mice. *Translational Research*. 2018;196:31–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.02.003>.
59. Cai C, Huang H, Whelan S, Liu L, Kautza B, Luciano J, et al. Benzyl alcohol attenuates acetaminophen-induced acute liver injury in a toll-like receptor-4-dependent pattern in mice. *Hepatology*. 2014;60(3):990–1002. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27201>.
60. Du Z, Ma Z, Lai S, Ding Q, Hu Z, Yang W, et al. Atractylenolide I ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury via the TLR4/MAPKs/NF-kappaB signaling pathways. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:797499. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797499>.
61. Uzi D, Barda L, Scaiewicz V, Mills M, Mueller T, Gonzalez-Rodriguez A, et al. CHOP is a critical regulator of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*. 2013;59(3):495–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.024>.
62. Liang H, Feng Y, Cui R, Qiu M, Zhang J, Liu C. Simvastatin protects against acetaminophen-induced liver injury in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:916–924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.076>.
63. Tomishima Y, Ishitsuka Y, Matsunaga N, Nagatome M, Furusho H, Irikura M, et al. Ozagrel hydrochloride, a selective thromboxane A<sub>2</sub> synthase inhibitor, alleviates liver injury induced by acetaminophen overdose in mice. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-21>.

64. Kusama H, Kon K, Ikejima K, Arai K, Aoyama T, Uchiyama A, et al. Sodium 4-phenylbutyric acid prevents murine acetaminophen hepatotoxicity by minimizing endoplasmic reticulum stress. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52(5):611–622. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1256-3>.
65. Salama M, Elgamal M, Abdelaziz A, Ellithy M, Magdy D, Ali L, et al. Toll-like receptor 4 blocker as potential therapy for acetaminophen-induced organ failure in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015; 10(1):241–246. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2442>.
66. Zeng L, Liu YP, Sha H, Chen H, Qi L, Smith JA. XBP-1 couples endoplasmic reticulum stress to augmented IFN-beta induction via a cis-acting enhancer in macrophages. *Journal of Immunology*. 2010;185(4):2324–2330. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903052>.
67. Wang X, Wu Q, Liu A, Anadón A, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, et al. Paracetamol: Overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(4):395–437. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1354014>.
68. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(8):537–549. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2694>.
69. Latchoumycandane C, Goh CW, Ong MMK, Boelsterli UA. Mitochondrial protection by the JNK inhibitor leflunomide rescues mice from acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007;45(2):412–421. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.21475>.
70. Qi X, Hosoi T, Okuma Y, Kaneko M, Nomura Y. Sodium 4-phenylbutyrate protects against cerebral ischemic injury. *Molecular Pharmacology*. 2004;66(4):899–908. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.104.001339>.
71. Shimizu D, Ishitsuka Y, Miyata K, Tomishima Y, Kondo Y, Irikura M, et al. Protection afforded by pre- or post-treatment with 4-phenylbutyrate against liver injury induced by acetaminophen overdose in mice. *Pharmacological Research*. 2014;87:26–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.003>. Erratum in: *Pharmacological Research*. 2014;89:57–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.07.002>.
72. Henderson NC, Pollock KJ, Frew J, Mackinnon AC, Flavell RA, Davis RJ, et al. Critical role of c-jun (NH2) terminal kinase in paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2007;56(7):982–990. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.104372>.
73. Bourdi M, Korrapati MC, Chakraborty M, Yee SB, Pohl LR. Protective role of c-Jun N-terminal kinase 2 in acetaminophen-induced liver injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;374(1):6–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.065>.
74. Lin Z, Wu F, Lin S, Pan X, Jin L, Lu T, et al. Adiponectin protects against acetaminophen-induced mitochondrial dysfunction and acute liver injury by promoting autophagy in mice. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(4):825–831. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.033>.
75. Kim EH, Park PH. Globular adiponectin protects rat hepatocytes against acetaminophen-induced cell death via modulation of the inflammasome activation and ER stress: Critical role of autophagy induction. *Biochemical Pharmacology*. 2018;154:278–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.05.014>.
76. Zhang J, Zhao L, Hu C. Fisetin prevents acetaminophen-induced liver injury by promoting autophagy. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:162. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00162>.

### Информация об авторах

**Юрий Витальевич Быков**  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: [yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

**Александр Николаевич Обедин** — доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: [volander@mail.ru](mailto:volander@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

**Василий Владимирович Фишер** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: [vvfisher26@gmail.com](mailto:vvfisher26@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

**Евгений Владимирович Волков** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

**Иван Викторович Яцук** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

**Алла Анатольевна Муравьёва** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

**Олег Васильевич Зинченко** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

#### Information about the authors

**Yuri V. Bykov**  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

**Alexander N. Obedin** — Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

**Vasily V. Fischer** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

**Evgeny V. Volkov** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

**Ivan V. Yatsuk** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

**Alla A. Muravyeva** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

**Oleg V. Zinchenko** — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Рукопись получена: 16 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 20 января 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 16 April 2024. Revised: 20 January 2025. Accepted: 8 April 2025.