

ИЗУЧЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТА NAPQI

ВЛАСОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 604851, канд. биол. наук, оцент кафедры инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел.: 8-911-797-48-88. E-mail: vlasova_yua@almazovcentre.ru

БАТРАКОВА КСЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Author ID: 1064781, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2. Тел: 8-917-367-19-99. E-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

ГОЛОВАНОВА НАТАЛЬЯ ЭРИКОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9286-8787, Author ID: 648488, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Университетская набережная, д. 7/9. Тел: 8-911-797-48-88. E-mail: nesh1764@mail.ru

ТУВАЛЕВА ЛИЯ САЛИМЬЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 454901, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Тел: 8-917-34-265-08. E-mail: liyatuvaleva@mail.ru

КУРАМШИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Author ID: 870270, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Тел: 8-917-463-85-90. E-mail: kuramshina_olga@mail.ru

НИГМАТУЛЛИН РУСТЕМ ХАКИМЖАНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, канд. мед. наук, заместитель начальника ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Башкортостан», Российская Федерация, 450015, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 59. Тел: 8-917-77-38-192. E-mail: nigrustem@yandex.ru

ГРИШИНА АНАСТАСИЯ РОМАНОВНА, ORCID ID: 0009-0000-2117-4833, студент 5 курса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел: 8-937-516-44-49. E-mail: grianastasiigrishina@yandex.ru

УСАЧЕВА КСЕНИЯ ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0009-0000-1898-3111, студент 5 курса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел.: 8-917-367-19-99. E-mail: usach.ks@gmail.com

Реферат. Введение. Жаропонижающий эффект парацетамола известен с конца 19 века. Но анализ профиля безопасности данного лекарственного препарата стал проводиться гораздо позже, когда и был выявлен ряд токсических эффектов при применении лекарственного средства, в составе которого был парацетамол, среди которых наиболее широко известно лекарственно-индуцированное поражение печени. **Цель.** Изучение эффектов парацетамола и его токсичного метаболита N-ацетил-п-бензохинонимина (NAPQI) на жизнеспособность и митохондриальный мембранный потенциал клеток астроглии коры мозга новорожденных крысят. **Материалы и методы.** Выделенные астроциты мозга новорожденных крысят подвергали воздействию 1 мМ парацетамола или его токсичного метаболита 0,15 мМ NAPQI в течение суток, затем определяли жизнеспособность клеток (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток – МТТ-метод) и митохондриальный мембранный потенциал (с использованием флуорохрома TMPE). **Результаты и их обсуждение.** Метаболит парацетамола NAPQI снижал жизнеспособность клеток с $0,57 \pm 0,02$ до $0,4507 \pm 0,03$ у.е. и митохондриальный мембранный потенциал с $0,19 \pm 0,01$ до $0,16 \pm 0,003$ у.е., различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о токсическом действии метаболита парацетамола NAPQI на клетки астроглии мозга новорожденных крысят.

Ключевые слова: парацетамол, NAPQI, митохондриальная токсичность, клетки астроглии.

Для ссылки: Власова Ю.А., Батракова К.В., Голованова Н.Э., [и др.]. Изучение митохондриальной токсичности парацетамола и его метаболита NAPQI // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С. 141–145. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).141-145.

STUDYING THE MITOCHONDRIAL TOXICITY OF PARACETAMOL AND ITS METABOLITE NAPQI

VLASOVA YULIYA A., ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 604851, Cand. sc. biol., Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-911-797-41-88. E-mail: vlasova_yua@almazovcentre.ru

BATRAKOVA KSENIYA V., ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Author ID: 1064781, Assistant Professor at the Department of Infectious Diseases, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-917-367-19-99. E-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

GOLOVANOV NATALYA E., ORCID ID: 0000-0001-9286-8787, Author ID: 648488, Cand. sc. biol., Associate Professor at the Institute of Medicine, St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Embankment, 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-911-797-41-88. E-mail: nesh1764@mail.ru

TUVALEVA LIA S., ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 454901, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy with an Additional Professional Education Course, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. Tel.: +7-917-34-265-08. E-mail: liyatuvaleva@mail.ru

KURAMSHINA OLGA A., ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Author ID: 870270, Dr. sc. med., Professor at the Department of Polyclinic Therapy with an Additional Professional Education Course, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russia. Tel.: +7-917-463-85-90. E-mail: kuramshina_olga@mail.ru

NIGMATULLIN RUSTEM KH., ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, Cand. sc. med., Deputy Head of the Medical Unit MIA of Russia in the Republic of Bashkortostan, 59 Karl Marx str., 450015 Ufa, Russia. Tel.: +7-917-77-38-192. E-mail: nigrustem@yandex.ru

GRISHINA ANASTASIYA R., ORCID ID: 0009-0000-2117-4833, 5th-year student, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-937-516-44-49. E-mail: grianastasiagrishina@yandex.ru

USACHEVA KSENIYA V., ORCID ID: 0009-0000-1898-3111, 5th-year student, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 2 Akkuratov str., 197341 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7-917-367-19-99. E-mail: usach.ks@gmail.com

Abstract. Introduction. Antipyretic effect of paracetamol has been known since the late 19th century. But the safety profile of this drug started to be analyzed much later, when some toxic effects were identified in using a drug that contained paracetamol, the most widely known of which was drug-induced liver damage. **Aim.** To study the effects of paracetamol and its toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone-imine on the viability and mitochondrial membrane potential of astroglial cells in the cerebral cortex of newborn rats. **Materials and Methods.** Isolated astrocytes from the brains of newborn rats were exposed to 1 mM of paracetamol or 0.15 mM of its toxic metabolite NAPQI for 24 hours, then cell viability (colorimetric test for assessing the metabolic activity of cells, i.e. MTT method) and mitochondrial membrane potential (using TMPE fluorochrome) were identified. **Results and Discussion.** The paracetamol metabolite NAPQI decreased cell viability from 0.57 ± 0.02 down to 0.4507 ± 0.03 a.u. and mitochondrial membrane potential from 0.19 ± 0.01 down to 0.16 ± 0.003 a.u., the differences are significant compared to the control ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results obtained indicate the toxic effect provided by the paracetamol metabolite NAPQI on astroglial cells in the brains of newborn rats. **Keywords:** paracetamol, NAPQI, mitochondrial toxicity, astroglial cells.

For reference: Vlasova YuA, Batrakova KV, Golovanova NE, et al. Studying the mitochondrial toxicity of paracetamol and its metabolite NAPQI. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (6): 141-145. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).141-145.

Введение. В качестве жаропонижающего средства парацетамол (ацетаминофен, АПАР) известен с конца 19 века. Однако широкого применения он на тот момент не получил. Интерес к нему возрос после того, как стало известно, что он является основным метаболитом таких анальгетиков, как ацетанилид и фенацетин. В 1950 году в США в продажу поступил препарат *Triogesic*, представляющий собой комбинацию парацетамола, аспирина и кофеина. Однако год спустя *Triogesic* был отозван из-за сообщений об агранулоцитозе. В ходе исследований не было обнаружено причинно-следственной связи и препарат повторно был введен в продажу по рецепту. Препаратом безрецептурного отпуска он стал в 1955 году. Однако появилась обеспокоенность по поводу его неблагоприятных желудочно-кишечных и гематологических эффектов. Также подозревалося, что *Triogesic* является причиной синдрома Рейе у детей. В то же время парацетамол не вызывал этих побочных эффектов в обычных терапевтических дозах. С годами он заменил аспирин как самое популярное безрецептурное жаропонижающее средство во многих странах. Доклинических исследований токсичности парацетамола никогда не проводилось, и в 1966 году неожиданно обнаружилось, что при передозировке он может вызывать острый центрилобулярный некроз печени. Впоследствии

исследования на животных подтвердили острую гепатотоксичность парацетамола. В 1970 году появилось сообщение об отравлении парацетамолом 41 пациента в Эдинбурге. Острый центрилобулярный некроз печени был основным проявлением токсичности парацетамола, вызванным передозировкой, кроме того, иногда у пациентов может возникать и почечная недостаточность [1].

Дальнейшие исследования парацетамола показали, что он напрямую изменяет гормонозависимые процессы *in vivo*, *in vitro* и *ex vivo*, тем самым влияя на нервное и репродуктивное развитие у обоих полов. Было показано, что воздействие АПАР на беременных мышей впоследствии вызывает репродуктивные проблемы у подросшего потомства мужского пола [2]. Согласно другим исследованиям, АПАР также нарушает развитие яичников, что приводит к уменьшению количества яйцеклеток, ранней недостаточности яичников и снижению фертильности у мышей [3].

Парацетамол способен оказывать токсическое действие не только на органы элиминации и репродуктивную систему. В настоящее время широко обсуждается вопрос о возможном негативном влиянии парацетамола на развивающийся плод, приводящем к развитию расстройств аутистического спектра (РАС) у детей. Исследований *in vitro* подтверждающих данные выводы немного, но, например, в некоторых

исследованиях показаны токсические эффекты парацетамола на центральную нервную систему (ЦНС). Так, при воздействии АРАР на плод меняется нейротрансмиссия в мозге родившихся мышат, что приводит к нарушению когнитивных функций, поведения и моторики [3]. При этом следует отметить, что результаты этих исследований связывают токсические эффекты парацетамола с продолжительностью воздействия и сроками гестационного возраста [3, 4]. Так же показано токсическое действие АРАР на такие отделы мозга как мозжечок, гиппокамп и обонятельные луковицы, в которых парацетамол способствовал увеличению активности супероксиддисмутазы (SOD), что является свидетельством усиления свободно-радикальных процессов [5].

Существует предположение, что, возможно, ферменты СYP450, присутствующие и в головном мозге, метаболизируют АРАР в токсичный метаболит N-ацетил-п-бензохинонимин (NAPQI). В мозге ферменты семейства СYP450 в основном находятся в обонятельных луковицах, обонятельной коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке и стволе головного мозга [6,7,8]. Показано, что метаболизм АРАР с участием СYP2E1 в головном мозге с образованием токсичного метаболита NAPQI приводит к гибели нейронов [5]. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время исследования о влиянии острой токсичности АРАР на мозг немногочисленны, и ни в одном из них не измерялась экспрессия СYP450 во многих областях мозга.

Было показано, что при токсическом действии АРАР увеличивается уровень активных форм кислорода (АФК) и наблюдается истощение глутатиона (GSH) [5]. В наших работах так же была изучена способность АРАР повышать уровень активных форм кислорода и обнаружено синергическое действие парацетамола и перекиси водорода, как индуктора свободно-радикального окисления [9].

Цель исследования: изучение влияния парацетамола и его метаболита NAPQI на состояние митохондрий и жизнеспособность астроглии мозга новорожденных крысят.

Материалы и методы. Астроциты выделяли из мозга новорожденных крыс. Клетки культивировали в среде DMEM (Биолот, Россия), содержащей 10% инактивированной фетальной сыворотки теленка (Биолот, Россия) и антибиотики (пенициллин G 50 Ед/мл и стрептомицин 50 мкг/мл, Биолот Россия). Культивирование производили в чашках Петри или в 12-луночных планшетах в течение 7 дней при 37°C и 5% CO₂ до достижения 75%-ной конфлюентности [10]. Для изучения изменения митохондриального мембранного потенциала за сутки до эксперимента в инкубационную среду вносили 1 мМ АРАР или 0,15 мМ метаболита парацетамола NAPQI.

Определение митохондриального мембранного потенциала (ММП) проводили согласно протоколу [11]. Для определения жизнеспособности клеток астроглии за сутки до эксперимента клетки подвергались действию 1 мМ парацетамола или 0,15 мМ NAPQI. Цитотоксичность определяли МТТ-методом, как описано ранее [12]. Статистическую обработку в программе GraphPad Prism 9.3.1 методом попар-

ных сравнений по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Метод определения уровня митохондриального мембранного потенциала с использованием флуоресцентного красителя TMRE, основан на том, что положительно заряженные молекулы красителя способны накапливаться в митохондриях клеток, что соответствует увеличению ММП. При действии факторов, снижающих ММП, в митохондриях будет снижаться концентрация флуорофора и, соответственно, наблюдаться снижение интенсивности флуоресценции. снижение уровня флуоресценции соответствует снижению ММП в нейронах. Клетки были разделены на три группы: 1 – контроль (не подвергались воздействию АРАР или NAPQI), 2 – клетки, подвергшиеся действию 1 мМ АРАР, 3 – клетки, подвергшиеся воздействию 0,15 мМ NAPQI. В первой группе флуоресценция составила $0,19 \pm 0,01$ условных единиц флуоресценции, во второй – $0,17 \pm 0,006$ (различия по сравнению с контролем не достоверны), в третьей – $0,16 \pm 0,003$, различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что метаболит NAPQI оказывает более выраженное токсическое действие, чем АРАР, на астроглию мозга плодов крыс.

МТТ-метод основан на измерении оптической плотности формазана, продукта восстановления желтого тетразола (МТТ). Количество образовавшегося формазана зависит от уровня метаболической активности клетки, и соответственно оптическая плотность в полученных пробах пропорциональна количеству выживших клеток. В контроле она составила $0,57 \pm 0,02$, только действию парацетамола $0,53 \pm 0,02$. Преинкубация с NAPQI вызывала снижение жизнеспособности, оптическая плотность снизилась до $0,45 \pm 0,05$, (различия достоверны по

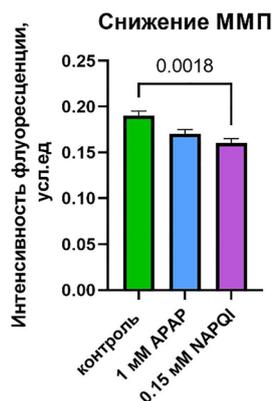


Рис.1. Снижение митохондриального мембранного потенциала (ММП) при действии 1 мМ парацетамола или 0,15 мМ NAPQI на клетки астроглии мозга новорожденных крысят, различия достоверны ($p < 0,05$). Представлены результаты типичного эксперимента из трех.

Fig.1. Reduction of mitochondrial membrane potential (MMP) under the action of 1 mM of paracetamol or 0.15 mM of NAPQI on astroglial cells of the brains of newborn rats, the differences are significant ($p < 0.05$). The results of a typical experiment out of three are presented.

Снижение жизнеспособности

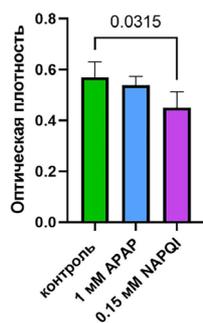


Рис. 2. Снижение жизнеспособности клеток астроглии мозга новорожденных крысят при действии 1 мМ парацетамола или 0,15 мМ NAPQI, различия достоверны ($p < 0,05$). Представлены результаты типичного эксперимента из трех.

Fig. 2. Decrease in the vitality of astroglial cells in the brains of newborn rats under the action of 1 mM of paracetamol or 0.15 mM of NAPQI, the differences are significant ($p < 0.05$). The results of a typical experiment out of three are presented.

сравнению контролем, $p < 0,05$) (рис.2). Результаты экспериментов, по изучению влияния APAP или его метаболита NAPQI на жизнеспособность свидетельствуют о токсическом действии NAPQI на клетки астроглии новорожденных крысят.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном токсическом эффекте метаболита парацетамола NAPQI на клетки астроглии мозга новорожденных крысят. Токсический эффект парацетамола наблюдался, но был менее выражен и статистически не достоверен. В более ранних наших работах по изучению нейротоксического эффекта парацетамола на клетки нейрональной линии PC12 и нейроны коры мозга крысят мы получали результаты, свидетельствующие, что в концентрации 1 мкг/мл парацетамол способен достоверно снижать жизнеспособность клеток и митохондриальный мембранный потенциал, а также увеличивать уровень активных форм кислорода [9, 12]. Такие различия в полученных результатах могут быть связаны с тем, что используются разные модели исследования (нейроны и астроглия), различающиеся по функции и свойствам. В статье [13] представлены данные о том, что длительное воздействие парацетамолом может индуцировать активацию микроглии и усиление экспрессии провоспалительных цитокинов в гиппокампе. В литературе нам не встретилось сведений о влиянии парацетамола и его метаболита NAPQI на клетки астроглии мозга, но по аналогии с результатами, полученными в статье [13], можно предположить, что активация астроглии парацетамолом может проводить к индукции экспрессии цитокинов, а также и других факторов, усиливающих защитное действие от повреждающего эффекта APAP на астроциты *in vitro*. С другой стороны, повреждающее действие метаболита парацетамола NAPQI на клетки глии может провоцировать нейровоспаление и приводить к проявлению токсичности на нейроны, что возможно является одной из причин проявления токсического действия клетки мозга.

На данный момент четкого ответа на вопрос о механизмах действия парацетамола не существует. Еще больше вопросов возникает относительно механизмов токсических эффектов парацетамола и его метаболита NAPQI во внепеченочных тканях. Так как нейротоксическое действие парацетамола в экспериментах *in vitro* показано только в высоких концентрациях, не достижимых в организме при приеме препарата в терапевтических дозах, но при этом по данным проспективных исследований парацетамол может являться причиной развития расстройств аутического спектра у детей, матери которых принимали препарат во время беременности [14], можно предположить, что такое действие может быть обусловлено не прямым воздействием парацетамола или его метаболита на нейроны, а вызванным ими дисфункцией глиальных клеток. Кроме того, в качестве причин, вызывающих PAC, рассматривают следующие: нарушение процесса сульфатирования APAP у детей, склонных к аутизму, что приводит к увеличению количества токсичного метаболита; активацию каннабиноидной системы; в-третьих, уязвимость к окислительному стрессу [15,16].

Заключение. Дальнейшее изучение механизмов токсических эффектов парацетамола, безусловно является важной задачей, решение которой может стать основой для более безопасного и эффективного приема лекарственного средства.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laurie F. Prescott. Paracetamol (acetaminophen) poisoning: The early years. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023; 90 (1): 127–134. DOI:10.1111/bcp.15903
2. Kristensen DM, Mazaud–Guittot S, Gaudriault P, et al. Analgesic use—Prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12: 381–393. DOI: 10.1038/nrendo.2016.55
3. Rossitto M, Ollivier M, Déjardin S, et al. In utero exposure to acetaminophen and ibuprofen leads to intergenerational accelerated reproductive aging in female mice. *Commun Biol*. 2019; 2 (310): 1–14. DOI: 10.1038/s42003–019–0552–x
4. Thiele K, Solano ME, Huber S, et al. Prenatal acetaminophen affects maternal immune and endocrine adaptation to pregnancy, induces placental damage, and impairs fetal development in mice. *Am J Pathol*. 2015; 185: 2805–2818. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.06.019
5. Hammad AM, Shawaqfeh B, Hikmat S, et al. The Role of Vitamin E in Protecting against Oxidative Stress, Inflammation, and the Neurotoxic Effects of Acute Paracetamol in Pregnant Female Rats. *Toxics*. 2023; 11(4): 368. DOI: 10.3390/toxics11040368

6. Upadhyaya SC, Tirumalai PS, Boyd MR, et al. Cytochrome P4502E (CYP2E) in brain: constitutive expression, induction by ethanol and localization by fluorescence in situ hybridization. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 373 (1): 23–34. DOI: 10.1006/abbi.1999.1477
7. Howard LA, Miksys S, Hoffmann E, et al. Brain CYP2E1 is induced by nicotine and ethanol in rat and is higher in smokers and alcoholics. *Br J Pharmacol*. 2003; 138 (7): 1376–1386. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705146
8. Joshi M, Tyndale RF. Induction and recovery time course of rat brain CYP2E1 after nicotine treatment. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34 (4): 647–652. DOI: 10.1124/dmd.105.008029
9. Власова Ю.А., Загородникова К.А., Чухно А.С. Усиление ацетаминофеном свободно-радикальных процессов в клетках нейрональной линии РС12 // Бутлеровские сообщения. – 2022. – Т. 69, №2. – С.119–126. [Vlasova YuA, Zagorodnikova KA, Chukhno AS. Usilenie atsetaminofenom svobodno–radikal'nykh protsessov v kletkakh neyronal'noy linii RS12 [Acetaminophen enhances free radical processes in PC12 neuronal cells]. *Butlerovskie soobshcheniya* [Butlerov's messages]. 2022; 69 (2): 119–126. (In Russ.)]. DOI: jbc–01/22–69–2–119
10. Соколова Т.В., Рычкова М.П., Басова Н.Е., Ефимова М.Г. Витамин D3 ингибирует фагоцитарную активность астроцитов мозга крысы в первичной культуре // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2022. – Т.58, №3. – С.209–218. [Sokolova TV, Rychkova MP, Basova NE, Efimova MG. Vitamin D3 ingibiruet fagotsitarnuyu aktivnost' astrotsitov mozga krys v pervichnoy kul'ture [Vitamin D3 inhibits the phagocytic activity of rat brain astrocytes in primary culture]. *ZHurnal evolyucionnoj biohii i fiziologii* [Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology]. 2022; 58 (3): 209–218. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S0044452922030068
11. Власова Ю.А., Захарова И.О., Аврова Н.Ф. Влияние альфа-токоферола и H2O2 на мембранный потенциал митохондрий и отношение Вах/Всl–Xl в клетках РС12 // Нейрохимия. – 2016. – Т.33, №4. – С.344–349. [Vlasova YuA, Zakharova IO, Avrova NF. Vliyanie al'fa–tokoferola i N2O2 na membrannyy potentsial mitokhondriy i otnoshenie Вах/Всl–Xl v kletkakh РС12 [Effect of alpha–tocopherol and H2O2 on mitochondrial membrane potential and Вах/Всl–Xl ratio in PC12 cells]. *Neyrokhimiya* [Neurochemistry]. 2016; 33 (4): 344–349. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/s1027813316040154
12. Власова Ю.А., Загородникова К.А., Иванова И.С., Чухно А.С. Влияние окислительного стресса на нейротоксический эффект ацетаминофена // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т. 59, №9. – С. 106–109. [Vlasova YuA, Zagorodnikova KA, Ivanova IS, Chukhno AS. Vliyanie okislitel'nogo stressa na neyrotoksicheskiy effekt atsetaminofena [Vliyanie okislitel'nogo stressa na neyrotoksicheskiy effekt acetaminofena]. *Butlerovskie soobshcheniya* [Butlerov's messages]. 2019; 59 (9): 106–109. (In Russ.)]. DOI: jbc–01/19–59–9–106
13. Suárez J, de Ceglia M, Rodríguez–Pozo M, et al. Inhibition of Adult Neurogenesis in Male Mice after Repeated Exposure to Paracetamol Overdose. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (4): 1964. DOI: 10.3390/ijms25041964
14. Avella–Garcia C, Julvez J, Fortuny J, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J of Epidemiology*. 2016; 45 (6): 1987–1996. DOI: 10.1093/ije/dyw115
15. Schultz S, DeSilva M, Gu T, Qiang M, Whang K. Effects of the Analgesic Acetaminophen (Paracetamol) and its para–Aminophenol Metabolite on Viability of Mouse–Cultured Cortical Neurons. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol*. 2012; 110 (2): 141–144. DOI: 10.1111/j.1742–7843.2011.00767.x
16. Aleksandrova V, Senyavina NV, Maltseva DV, Khutornenko AA, Sakharov DA. p53– and Caspase–3–Independent Mechanism of Acetaminophen Effect on Human Neural Cells. *Bull of Exp Biol Med*. 2016; 160 (6): 763–766. DOI: 10.1007/s10517–016–3304–7