

УДК 616.36-002-08:615.2.547.466

*М. В. ГОРЕЦКАЯ, В. М. ШЕЙБАК*

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ТАУРИНА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

*Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь*

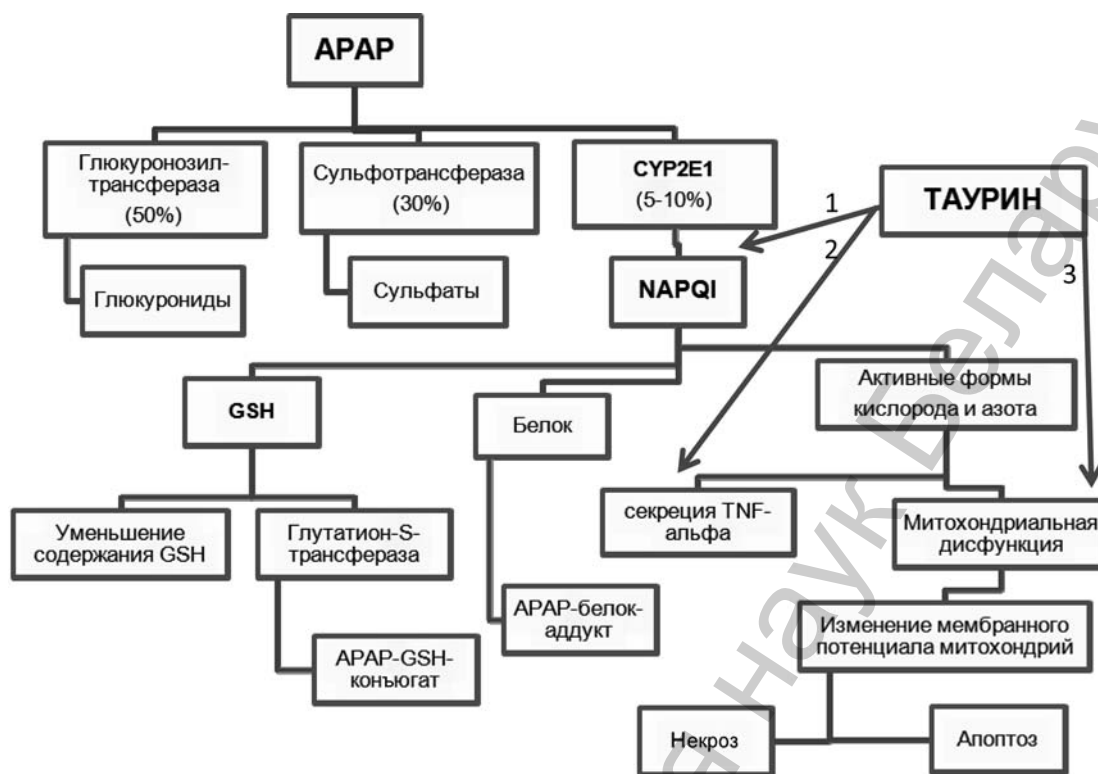
*(Поступила в редакцию 03.04.2013)*

В 1995 г. эксперты ВОЗ провели сравнительную оценку разных групп препаратов с сочетанным анальгетическим и антипиретическим действием. По критерию «эффективность/безопасность» первое место получил препарат, называемый в Англии парацетамолом, а в США ацетаминофеном [1]. По химической структуре парацетамол представляет собой *n*-ацетаминофенол ( $C_8H_9NO_2$ ) с молекулярной массой 151,17 и температурой плавления 170 °С. Среди анальгетиков-антипиретиков парацетамол продолжает оставаться лидером по продажам даже спустя 100 лет после первого его клинического применения и почти через 60 лет после широкого выхода на потребительский рынок [1, 2]. При этом в США, Великобритании и Дании парацетамол уже достаточно долгое время гораздо чаще, чем другие лекарственные препараты, используется в суицидных целях [1, 3, 4]. Прием большой дозы препарата способен вызывать тяжелый центрлобулярный гепатонекроз [1, 5, 6]. В настоящее время передозировка парацетамола является самой распространенной причиной острой печеночной недостаточности [5].

Парацетамол-индуцированные повреждения печени связаны в основном с избыточным образованием активных форм кислорода и азота, формированием реактивного промежуточного соединения *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина (NAPQI). Кроме того, в развитие и прогрессирование поражения печени вносит вклад изменение секреции цитокинов [7] и эйкозаноидов [6, 8]. Как правило, парацетамол поражает в основном гепатоциты периферического региона.

Более 80–90 % от введенной дозы парацетамола легко детоксифицируется в печени путем глюкуронирования или сульфатирования (см. рисунок). Однако часть препарата подвергается цитохром CYP2E1-опосредованной биоактивации в высокореакционный электрофильный арилирующий метаболит NAPQI [9], который способен ковалентно связываться с белками [10]. Способностью к превращению парацетамола в активный метаболит NAPQI обладают цитохромы 2E1, 1A2, 3A4 и 2A6 [1, 11, 12]. Поскольку поражение клеток печени во многом зависит от активности цитохрома, то очевидно, что у нокаутных по CYP2E1 мышей оно должно быть минимальным [13]. Прием больших доз парацетамола способствуют **up-регуляции CYP2E1 и прямой активации JNK(c-Jun N-terminal kinase)-зависимых путей развития апоптоза** [14–16].

NAPQI угнетает дыхательную цепь, что приводит к снижению концентрации АТФ в митохондриях гепатоцитов до 90 %. Одновременно NAPQI генерирует свободные радикалы, что способствует повреждению митохондрий (см. рисунок) и гибели клетки [10]. В процессах детоксикации NAPQI принимает участие образующий конъюгаты восстановленный глутатион (GSH), аддукты которого обладают невысокой токсичностью и могут быть элиминированы из организма [1]. К настоящему времени идентифицировано около 20 белков, способных образовывать ковалентные связи с парацетамолом, – глутаминсинтетаза, глутаминдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, глутатионпероксидаза, карбоангидраза III, глутаматдегидрогеназа, глицин-*N*-метилтрансфераза и др. Предполагается, что возникновение ковалентной связи между парацетамолом и внутриклеточными белками печени снижает метаболическую активность гепатоцитов, стимулирует апоптоз и лизис клеток [7, 17].



Механизмы действия таурина при интоксикации парацетамолом: около 80–90 % от введенной дозы парацетамола легко детоксицируются в печени путем глюкуроноирования ( $\approx 50\%$ ) или сульфатирования ( $\approx 30\%$ ); от 5 до 10 % парацетамола подвергается цитохром CYP2E1-опосредованной биоактивации в высокореакционный электрофильный арилирующий метаболит NAPQI, который способен ковалентно связываться с белками; в процессах детоксикации NAPQI принимает участие GSH, образуя конъюгаты; NAPQI угнетает дыхательную цепь, что приводит к снижению концентрации АТФ в митохондриях гепатоцитов; увеличивается секреция TNF-альфа; NAPQI генерирует свободные радикалы, что способствует повреждению митохондрий и гибели клетки; образование NAPQI, истощение GSH и алкилирование белков, особенно в митохондриях, является центральным элементом проявления гепатотоксичности парацетамола. Таурин влияет на экспрессию цитохрома CYP2E1 (1), тормозит секрецию TNF-альфа (2), стабилизирует митохондриальную мембрану, способствует синтезу 5'-тауриноуридина, оптимизирует структуру РНК и ДНК, регенерирует высвобождение цитохрома c, поддерживает энергетический статус клетки (3). APAP – парацетамол, CYP2E1 – цитохром P-450, NAPQI – N-ацетил-p-бензохинонимин, GSH – глутатион, TNF-альфа – фактор некроза опухоли альфа

После пятикратного введения крысам ацетаминофена в диапазоне доз от 100 до 1000 мг/кг в плазме крови наблюдается дозозависимое повышение количества диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, прогрессирующее снижение концентрации витамина E и активности каталазы, вследствие чего развивается цитолиз и возрастает активность  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в плазме крови [18–20].

Следует отметить, что многократное введение крысам парацетамола адаптивно уменьшает гепатотоксические эффекты. При повторных введениях парацетамола в дозах 800, 1200 или 1600 мг/кг происходит повышение активности ключевых ферментов детоксицирующей и антиоксидантной систем. Снижение гепатотоксичности парацетамола частично объясняется экспрессией и повышением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы в печени, что является проявлением адаптивных и защитных реакций в ответ на окислительный стресс и истощение глутатиона [21]. Между тем существует и видовая чувствительность к парацетамолу. Так, после однократного введения мышам парацетамола в дозе 330 мг/кг уже через 4 ч развивался острый фульминантный гепатит, обусловленный быстрым цитолизом гепатоцитов и сопутствующим высвобождением метаболитов арахидоновой кислоты, и в течение 2 сут наблюдалась гибель животных [6].

Внутрижелудочное введение крысам парацетамола в дозе 2 г/кг массы ежедневно в течение 5 сут вызывало лейкопению, обусловленную снижением числа В-лимфоцитов, и одновременно

повышение гемолитической активности комплемента более чем в 2 раза. В ткани печени выявлялись множественные очаги некроза, охватывающие всю дольку. У некоторых гепатоцитов наблюдалась гидропическая дистрофия. По ходу портальных трактов возникала лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно гистиоцитарного характера. Существенные изменения после введения парацетамола обнаруживались не только в печени, но и в органах иммунной системы. В ткани селезенки наблюдали склеротические изменения: уменьшалась площадь белой пульпы и плотность клеток в красной пульпе, вплоть до явного обнажения стромы, практически отсутствовали фолликулы с центрами размножения. Атрофия ткани селезенки сопровождалась увеличением количества соединительной ткани. Одновременно наблюдали уменьшение клеточной плотности в тимусе и его инволюцию [19, 20, 22]. Авторы считают, что одной из причин могло быть значительное образование NAPQI и высвобождение супероксид-анионов ( $\text{O}_2^-$ ), обладающих мощным цитотоксическим действием [1], в том числе на Т- и В-лимфоциты. Формирование очагов воспаления может быть обусловлено метаболической активацией клеток Купфера, макрофагов и нейтрофилов [17].

Внутрижелудочное введение парацетамола в дозе 500 мг/кг ежедневно в течение 5 сут привело к формированию зон некроза в перипортальных регионах печени крыс и развитию очагов воспаления. Изменялась интенсивность биосинтеза нуклеиновых кислот и белка, что проявлялось уменьшением размера гепатоцитов и увеличением размеров их ядер. Помимо печени изменения регистрировали в органах иммунной системы. В селезенке наблюдалось общее уменьшение площади белой пульпы – снижалось количество фолликулов и периартериальных муфт, уменьшались их размеры. В оставшихся фолликулах отсутствовали центры размножения, а в красной пульпе резко уменьшалось количество лимфоидных элементов. В корковом веществе тимуса также резко снижалось количество лимфоцитов, вплоть до обнажения соединительнотканной стромы. При этом лимфобласты полностью отсутствовали [18–20].

Электронно-микроскопический анализ печени показал, что после введения парацетамола активируются биосинтетические и репаративные процессы, особенно в перипортальной и интермедиальной зонах долек печени [23, 24].

После поступления в организм парацетамола отмечается нарушение метаболической функции печени и сопутствующее поражение органов иммунной системы, что оказывает глубокое воздействие на обмен веществ в целом организме, проявляясь снижением пула свободных аминокислот в плазме. Развивающийся при этом аминокислотный дисбаланс характеризуется нарушением метаболизма глутамина, падением содержания незаменимых аминокислот – метионина, лизина и тирозина, что косвенно свидетельствует о повышении их утилизации. В свою очередь, низкая концентрация глицина может лимитировать синтез глутатиона. Аналогичное заключение можно сделать в отношении таурина, экскреция которого повышается одновременно с повышением потребности в нем [25, 26].

Поскольку образование NAPQI, истощение GSH и алкилирование белков, особенно в митохондриях, является центральным элементом проявления гепатотоксичности парацетамола, соединения, потенциально способные быть источником GSH или предупреждающие реакции свободнорадикального окисления (см. рисунок), интенсивно изучаются в отношении их способности снижать токсичность парацетамола. Классическим препаратом, используемым для лечения отравления парацетамолом, является аналог L-цистеина N-ацетилцистеин [5, 27, 28] – субстрат для синтеза GSH. Между тем, восстанавливая уровень GSH, он в меньшей степени влияет на синтез таурина вследствие имеющей место лимитирующей активности декарбоксылазы цистеинсульфиновой кислоты [29].

Penttila (1990) показал, что синтез GSH из серосодержащего предшественника (цистеина) в гепатоцитах быстрее происходит в перипортальной области, чем в перипортальной [30]. Подобное распределение GSH в печеночной долке приводит к тому, что способность к детоксикации в перипортальной области выше, чем в перипортальной, хотя активация ряда ксенобиотиков в реакционноспособные метаболиты происходит преимущественно в перипортальной области с участием цитохрома CYP2E1, который в значительных количествах экспрессируется именно в этой области. Следовательно, перипортальные гепатоциты могут быть ограничены в способности

осуществлять детоксификацию вследствие более низкого содержания GSH, поэтому перипортальная область больше подвержена повреждению электрофильными метаболитами [30].

Таурин является наиболее распространенной аминокислотой во многих тканях. Его внутриклеточная концентрация у млекопитающих составляет от 10 до 70 мМ [31], в плазме – 100 мМ. Обычное содержание таурина в печени в пределах 4–11 мкмоль/г сырого веса [30]. Внутриклеточная концентрация таурина в 50–100 раз выше, чем в межклеточной жидкости, благодаря активному трансмембранному транспорту, осуществляемому специфическим переносчиком таурина (TauT) [29]. Существующий градиент способствует поддержанию осмотического давления в клетке в условиях гипер- или гипоосмолярности [32]. Антиоксидантная функция таурина проявляется его способностью прямо или опосредованно влиять на процессы свободнорадикального окисления, в том числе посредством стабилизации электронтранспортной цепи в митохондриях печени [33–35]. Введение таурина подавляет окислительный стресс, предотвращает потерю GSH (см. рисунок), повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности каталазы и глутатионпероксидазы [36–38]. Дополнительное введение таурина практически безопасно, поскольку 70 % введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде, а еще 25 % расщепляется кишечной микрофлорой до сульфата [32].

Таурин принимает участие в стабилизации клеточных мембран, регулирует транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через кальциевые ионные каналы [32], что особенно важно при интоксикации парацетамолом, когда имеет место накопление в цитоплазме  $\text{Ca}^{2+}$ .

У взрослого человека таурин может синтезироваться из цистеина или метионина. Основным источником таурина для человека является пища [29]. Таурин в большом количестве содержится в некоторых сортах рыбы и моллюсков (в больших концентрациях – в морепродуктах), в темном мясе индейки и курицы [39, 40].

После введения в организм (независимо от пути введения) таурина или препаратов, содержащих таурин, происходит быстрое распределение его в тканях, что модулирует различные физиологические и метаболические процессы. Так, через 1 ч после однократного внутрибрюшинного введения композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата в дозе 400 мг/кг, более чем в 4 раза увеличивалась концентрация таурина в печени. При этом уровень цистина в этой ткани снижался почти в 2 раза. Изменение содержания в печени основных гликогенных аминокислот, а также активности митохондриальных ферментов свидетельствует об активации метаболизма глюкозы после введения таурина. При этом снижение уровня гистидина может быть связано с усиленной выработкой биогенного амина – гистамина и с последующим его воздействием на тонус сосудов [41, 42].

Много работ посвящено изучению терапевтической эффективности таурина при заболеваниях печени, включая воспаление, апоптоз, фиброз, инициированные окислительным стрессом в клетках печени. Введение таурина *in vivo* оказывало гепатопротекторный эффект в различных ситуациях, включая поступление гепатотоксинов, индукцию окислительного стресса и гепатокарциногенез [31, 37]. Показано, что введение таурина тормозит увеличение концентрации билирубина при остром гепатите, препятствует развитию печеночной энцефалопатии, миопатии, цирроза печени [43–45]. Введение золотистым сирийским хомячкам с питьевой водой таурина (5 мМ) в течение 1 недели с последующим введением парацетамола внутрибрюшинно способствовало повышению концентрации в плазме конъюгатов парацетамола и ускоряло их выведение из организма [46].

При поражении печени степень снижения концентрации таурина зависит от распространенности очагов некроза, наличия воспалительной инфильтрации, фиброза, жировой дегенерации. В свою очередь концентрация таурина в плазме и моче может быть биомаркером поражения печени, поскольку повышение его уровня свидетельствует о высвобождении аминокислоты из разрушенных клеток [47, 48]. Содержание таурина в печени может изменяться после экзогенного введения аминокислоты [30, 49] или  $\beta$ -аланина, который является антагонистом для специфического транспортера таурина [31].

Предварительное (за 30 мин до внутрибрюшинного введения токсической дозы парацетамола) введение крысам таурина в дозе в 2,4 ммоль/кг массы препятствовало развитию поражения

печени, цитолизу гепатоцитов, падению уровня GSH и уменьшению липопероксидации [33, 50]. Следовательно, при повреждении печени парацетамолом проявляется антиоксидантное действие таурина, что способствует уменьшению ПОЛ и тормозит развитие апоптоза гепатоцитов [33, 34]. Нагрузка таурином восстанавливает внутриклеточное депо GSH при окислительном стрессе [35], снижая потерю GSH и увеличивая активность глутатионпероксидазы [36–38].

В гепатоцитах крысы имеется зональная гетерогенность распределения таурина в пределах одной дольки [30], и различия в уровне таурина между перипортальной и перицентральной зонами, вероятно, являются важной детерминантой чувствительности печени к токсинам. Результаты большинства исследований показывают, что поражение печеночной дольки происходит преимущественно в перицентральной зоне, где осуществляется основной метаболизм гепатотоксинов. CYP2E1 имеет наивысшую экспрессию среди всех изоформ CYP в печени [51]. Система цитохрома CYP2E1 – основное место метаболизма ксенобиотиков, включая этанол, ацетальдегид, парацетамол, акриламид, бензол, бутанол, CCl<sub>4</sub>, диметиловый эфир, диметилсульфоксид, этилкарбаматы, этиленхлорид, галотан, глицерол, этиленгликоль, N-нитрозодиметиламин, 4-нитрофенол, пиразол, пиридин, тиоацетамид и винилхлорид [11, 52]. Большинство метаболитов, образующихся при метаболизме этих соединений, оказывает гепатотоксическое действие, вызывает окислительный стресс и пероксидацию мембранных липидов [53]. Следовательно, гепатопротекторное действие таурина может в значительной степени реализовываться вследствие уменьшения метаболической активности CYP2E1 или в результате окислительного стресса в перицентральной зоне печени. С другой стороны, таурин оказывает умеренный протективный эффект при интоксикации аллиловыми спиртами или α-нафтилизотиоцианатом, которые индуцируют поражение печени преимущественно в перипортальной области [54]. Так, аллиловый спирт под действием алкогольдегидрогеназы [55], которая локализована преимущественно в перипортальной зоне, метаболизируется с участием кислорода в высокотоксическое соединение – альдегид акролеин. Поскольку окислительный стресс вызывает липопероксидацию в гепатоцитах, было постулировано, что основным механизмом гепатотоксичности аллилового спирта подобен таковому при интоксикации CCl<sub>4</sub>. Протективное действие таурина, направленное на преодоление окислительного стресса, в значительной степени может зависеть от распределения и гомеостаза таурина в пределах печеночной дольки [15]. Таурин (150 мг/кг внутрижелудочно в течение 3 сут) уменьшал вызываемое парацетамолом (2 г/кг массы тела однократно) поражение печени и почек, подавляя стимуляцию CYP2E1 и, соответственно, окислительный стресс и увеличивая мочевую экскрецию парацетамола и его метаболитов [43].

Таурин (200 мг/кг внутрибрюшинно) за 12 ч до однократного введения ацетаминофена или через 1–2 ч существенно тормозил появление гистологических нарушений в печени, включая развитие некроза и воспалительных изменений в перицентральных регионах, фрагментацию ДНК и липопероксидацию. Acharya и Lau-Cam (2010) показали, что защитное действие таурина, так же как и N-ацетилцистеина и гипотаурина, при поражении печени парацетамолом осуществляется путем подавления окислительного стресса и вследствие улучшения обеспеченности клетки глутатионом [38].

Эффекты таурина, вероятно, могут быть усилены благодаря дополнительному введению биологически активных соединений, включая микроэлементы. Так, у крыс, которым вводили одновременно парацетамол в дозе 750 мг/кг и таурин в дозе 100 мг/кг, несмотря на меньшую степень обеднения плазменного пула свободных аминокислот, аминокислотный дисбаланс сохранялся. Между тем у животных, которым вводили помимо парацетамола композицию, состоявшую из таурина и цинка сульфата, отмечались нормализация уровней аминокислот в плазме и уменьшение коэффициента Фишера, что свидетельствовало об улучшении метаболической функции печени. Данные кластерного анализа показали, что добавление сульфата цинка усиливает благоприятный эффект таурина на формирование пула свободных аминокислот в плазме крови [56, 57].

Таким образом, назначение одного таурина или композиций, содержащих таурин, может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени у пациентов при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению

метаболизм парацетамола из организма, поддерживает функционирование эндогенных систем детоксикации и способствует сохранению пула глутатиона. Одновременно таурин оптимизирует изменения внутриклеточного объема за счет регулирования уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в гепатоцитах, способен подавлять процессы ПОЛ, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию и, как следствие, структурно-функциональные свойства мембран клеток. Следовательно, мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства таурина позволяют рассматривать данную аминокислоту и препараты на ее основе в качестве потенциального средства для лечения **СYP2E1-ассоциированных заболеваний печени**. Назначение одного таурина или композиций, содержащих таурин, может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени у пациентов при возможной передозировке или длительном приеме парацетамола.

## Литература

1. Шифман Е. М. // Общая реаниматология. 2007. № 1. С. 57–65.
2. Prescott L. F. // Am. J. Ther. 2000. N 7. P. 143–147.
3. Litovitz T. L., Klein-Schwartz W., Rodgers G. C. et al. // Am. J. Emerg. Med. 2002. N 20. P. 391–452.
4. Gyamlani G. G., Parikh C. R. // Crit. Care. 2002. N 6. P. 155–159.
5. Chun L. J., Tong M. J., Busuttill R. W., Hiatt J. R. // J. of Clin. Gastroenterol. 2009. Vol. 43, N 4. P. 342–349.
6. Tomishima Y., Ishitsuka Y., Matsunaga N. et al. // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. P. 21.
7. James L. P., McCullough S. S., Lamps L. W., Hinson J. A. // Toxicol. Sci. 2003. Vol. 75. P. 458–467.
8. North T. E., Babu I. R., Vedder L. M. et al. // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107, N 40. P. 17315–17320.
9. Jaeschke H., McGill M. R., Williams C. D., Ramachandran A. // Life Sci. 2011. Vol. 88, N 17–18. P. 737–745.
10. Polaniak R., Buldak R. J., Birkner E. et al. // Pol. Merkur. Lekarski. 2012. Vol. 33, N 198. P. 346–348.
11. Раїс Р. Х., Гуляева Л. Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2003.
12. Gumbrevičius G., Sveikata A., Sveikatiėnė R., Stankevičius E. // Medicina (Kaunas). 2012. Vol. 48, N 7. P. 379–381.
13. Lee S. S., Buters J. T., Pineau T. et al. // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 12063–12067.
14. Jaeschke H., Williams C. D., Ramachandran A., Bajt M. L. // Liver Int. 2012. Vol. 32, N 1. P. 8–20.
15. Das J., Ghosh J., Manna P., Sil P. C. // Free Radic. Res. 2010. Vol. 44. P. 340–355.
16. Ghosh J., Das J., Manna P., Sil P. C. // Free Radic. Biol. Med. 2010. Vol. 48, N 4. P. 535–553.
17. James L. P., McCullough S. S., Knight T. R. et al. // Free Radic. Res. 2003. Vol. 37, N 12. P. 1289–1297.
18. Горецкая М. В., Шейбак В. М. Иммуногепатология: роль печени в иммунной системе. М., 2010.
19. Горецкая М. В., Мороз В. Л., Мацюк Я. П. и др. // Материалы, посвящ. 40-летию ЦНИЛ ВГМУ. Витебск, 2003. С. 256–259.
20. Горецкая М. В., Шейбак В. М., Мороз В. Л., Мацюк Я. П. // Иммунопатология. Аллергология и инфектология. 2004. № 3. С. 18–21.
21. O'Brien P. J., Slaughter M. R., Swain A. et al. // Hum. Exp. Toxicol. 2000. Vol. 19. P. 277–283.
22. Андреев В. П., Горецкая М. В., Шейбак В. М. // Актуальные проблемы морфологии: сб. тр. междунар. науч.-практ. конф. Минск, 2006. С. 4–5.
23. Горецкая М. В., Мороз В. Л., Кравчук Р. И., Шейбак В. М. // Материалы, посвящ. 40-летию ЦНИЛ ВГМУ. Витебск, 2003. С. 259–262.
24. Кравчук Р. И., Горецкая М. В., Бушма М. И., Шейбак В. М. // Журн. ГрГМУ. 2005. № 1. С. 45–48.
25. Шейбак В. М., Смирнов В. Ю., Кравчук Р. И., Горецкая М. В. // Журн. ГрГМУ. 2006. № 3. С. 51–54.
26. Шейбак В. М., Смирнов В. Ю., Горецкая М. В., Кравчук Р. И. // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70, № 3. С. 40–42.
27. Bajt M. L., Knight T. R., Lemasters J. J., Jaeschke H. // Toxicol. Sci. 2004. Vol. 80. P. 343–349.
28. Brener P., Ballardó M., Mariani G., Ceriani Cernadas J. M. // Arch. Argent Pediatr. 2013. Vol. 111, N 1. P. 53–55.
29. Lambert I. H. // Neurochem. Res. 2004. Vol. 29. P. 27–63.
30. Penttila K. E. // Biochem. J. 1990. Vol. 269. P. 659–664.
31. Warskulat U., Heller-Stilb B., Oermann E. et al. // Meth. Enzymol. 2007. Vol. 428. P. 439–458.
32. Van de Poll M. C., Dejong C. H., Soeters P. B. // J. Nutr. 2006. Vol. 136, N 6. P. 1694–1700.
33. Waters E., Wang J. H., Redmond H. P. et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2001. Vol. 280. P. G1274–G1279.
34. Ito T., Muraoka S., Takahashi K. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. Vol. 643. P. 65–74.
35. Derlacz R. A., Sliwinska M., Piekutowska A. et al. // J. Pineal. Res. 2007. Vol. 42. P. 203–209.
36. Samipillai S. S., Jagadeesan G. // Rec. Res. Sci. Technol. 2009. Vol. 1. P. 81–87.
37. Pushpakiran G., Mahalakshmi K., Anurandha C. V. // Pharmazie. 2004. Vol. 59. P. 869–872.
38. Acharya M., Lau-Cam C. A. // J. Biomed. Sci. 2010. Vol. 17, N 1. P. S35.
39. Sadzuka Y., Matsuura M., Sonobe T. // Biol. Pharm. Bull. 2009. Vol. 32, N 9. P. 1584–1587.
40. Wójcik O. P., Koenig K. L., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. // Eur. J. Nutr. 2013. Vol. 52, N 1. P. 169–178.

41. Шейбак В. М., Смирнов В. Ю., Сухоцкая Г. М., Горецкая М. В. // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70, № 5. С. 27–29.
42. Шейбак В. М., Горецкая М. В. Аминокислоты и иммунная система. М., 2010.
43. Das J., Ghosh J., Manna P., Sil P. C. // Toxicology. 2010. Vol. 269, N 1. P. 24–34.
44. Chen Y. X., Zhang X. R., Xie W. F., Li S. // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2004. N 3. P. 106–109.
45. Kato J., Ido A., Hasuike S. et al. // Hepatol. Res. 2004. Vol. 30. P. 34–41.
46. Lee J. Y., Jung D. W., Park H. A. et al. // Biol. Pharm. Bull. 2004. Vol. 27, N 11. P. 1792–1796.
47. Ghandforoush-Sattari M., Mashayekhi S. // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 581. P. 171–176.
48. Johnson C. H., Slanař O., Krausz K. W. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96, N 4. P. 818–830.
49. Refik Mas M., Comert B., Oncu K. et al. // Hepatol. Res. 2004. Vol. 28. P. 207–215.
50. Acharya M., Lau-Cam C. A. // Adv. Exp. Med. Biol. 2013. Vol. 776. P. 199–215.
51. Bièche I., Narjoz C., Asselah T. et al. // Pharmacogen. Genomics. 2007. Vol. 17, N 9. P. 731–742.
52. Kang J. S., Wanibuchi H., Morimura K. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008. Vol. 228. P. 295–300.
53. Gonzalez F. J. // Mutat. Res. 2005. Vol. 569. P. 101–110.
54. Jung S. A., Chung Y. H., Park N. H. et al. // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35. P. 969–975.
55. Auerbach S. S., Mahler J., Travlos G. S., Irwin R. D. // Toxicology. 2008. Vol. 253, N 1–3. P. 79–88.
56. Шейбак В. М., Смирнов В. Ю., Горецкая М. В. // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Гомель, 2005. Т. 4. С. 134–136.
57. Шейбак В. М., Горецкая М. В., Смирнов В. Ю., Дмитриев А. Л. // Журн. ГрГМУ. 2006. № 4. С. 110–112.

M. V. HARETSKAYA, V. M. SHEIBAK

## HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF TAURINE DURING PARACETAMOL INTOXICATION

### Summary

This review presents some of the current hepatoprotective properties of taurine. Taurine prevents the cytotoxic effects of high paracetamol doses, promotes the excretion of paracetamol metabolites from the body, as well as maintains endogenous detoxification systems and glutathione pool. At the same time, taurine optimizes the changes in the intracellular volume by regulating the  $\text{Ca}^{2+}$  level in hepatocytes, is able to inhibit the lipid peroxidation, to stabilize the membrane permeability, and the ion transport. Taurine participating in the phosphorylation of some regulatory and membrane proteins changes their conformation, and as a result, the structural and functional properties of cell membranes. Therefore, the membrane-stabilizing, antioxidant and hepatoprotective properties of taurine can enable one to consider this amino acid and preparations based on it as a potential treatment for the CYP2E1-associated liver disease. Thus, the administration of only the taurine or taurine-containing compositions can be an effective way to prevent and correct metabolic liver disorders of the patients with possible paracetamol overdose or with chronic paracetamol treatment.