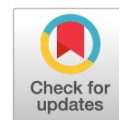


УДК 612.8.015:576.345

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov99620>

# Метаболит N-ацетил-парабензохинонимин как фактор возможной нейротоксичности парацетамола

Ю.А. Власова, К.А. Загородникова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** В современной научной литературе широко обсуждают возможное негативное влияние парацетамола на центральную нервную систему, в частности, связь его приема во время беременности с риском возникновения расстройств аутистического спектра у ребенка. Однако есть много вопросов к методам оценки нарушений поведения и обработке результатов исследований по этой теме. Поэтому экспериментальные данные, полученные на нейрональных клетках, могут стать достаточным основанием, чтобы подтвердить или опровергнуть предположения о нейротоксичности парацетамола и его метаболитов.

**Цель исследования** — изучить влияние парацетамола и его метаболита N-ацетил-парабензохинонимина (NAPQI) на нейроны коры мозга плодов крыс.

**Материалы и методы.** Исследование влияния парацетамола и его метаболита на жизнеспособность клеток проведено методом, основанным на восстановлении бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-тетразолия (МТТ).

**Результаты.** При преинкубации нейронов коры мозга крыс с парацетамолом в концентрации 1 мг/мл в течение 24 ч и последующей инкубацией с 0,3 мМ перекисью водорода установлено влияние этих веществ на снижение жизнеспособности нейронов, в том числе при инкубации с ними обоими. Тот же эффект обнаружен при совместной преинкубации с парацетамолом или его метаболитом и перекисью водорода.

**Выводы.** Как парацетамол, так и его метаболит NAPQI снижают жизнеспособность нейронов коры плодов крыс.

**Ключевые слова:** нейроны; линия PC12; парацетамол; NAPQI.

## Как цитировать:

Власова Ю.А., Загородникова К.А. Метаболит N-ацетил-парабензохинонимин как фактор возможной нейротоксичности парацетамола // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 4. С. 79–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov99620>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov99620>

# N-acetyl-p-benzoquinonimine metabolite as a factor of possible neurotoxicity of paracetamol

Yuliya A. Vlasova, Ksenia A. Zagorodnikova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Currently, the possible negative effects of paracetamol on the central nervous system are widely discussed in the modern scientific literature. The relationship between the intake of paracetamol during pregnancy by women and the risk of autism spectrum disorders in their children is being studied. However, such conclusions are often met with serious criticism as there are many questions about the methods of assessing behavioral disorders and processing research results. Therefore, experimental data obtained on neuronal cells may be a sufficient ground to confirm or refute assumptions about the neurotoxicity of paracetamol and its metabolites.

**AIM:** To study the effect of paracetamol and its metabolite N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAPQI) on the neurons of the cerebral cortex of fetal rats.

**MATERIALS AND METHODS:** The study of the effect of paracetamol and its metabolite NAPQI on cell viability has been carried out by a method based on the reduction of 3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-tetrazolium bromide (MTT).

**RESULTS:** It has been shown that during preincubation of neurons in the cerebral cortex of the rats with paracetamol at a concentration of 1 mg/ml for 24 hours and subsequent incubation with 0.3 mM hydrogen peroxide, both hydrogen peroxide and paracetamol itself reduce the viability of neurons. Joint incubation with paracetamol and hydrogen peroxide also reduces the viability of neurons. The same effect of paracetamol and its metabolite is observed with the joint preincubation of paracetamol or NAPQI and hydrogen peroxide.

**CONCLUSIONS:** Paracetamol as well its metabolite NAPQI reduce the viability of neurons in the fetal cortex of rats.

**Keywords:** neurons; PC12 line; paracetamol; NAPQI.

## To cite this article:

Vlasova YuA, Zagorodnikova KA. N-acetyl-p-benzoquinonimine metabolite as a factor of possible neurotoxicity of paracetamol. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(4):79–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov99620>

## ОБОСНОВАНИЕ

Парацетамол (ацетаминофен) — самый распространенный жаропонижающий и обезболивающий препарат, для которого в меньшей степени, чем для большинства нестероидных противовоспалительных средств, характерны побочные эффекты в виде повреждения желудочно-кишечного тракта, повышения системного сосудистого сопротивления с повреждением почек и задержки жидкости из-за нарушения синтеза простагландинов. Благодаря его популярности и предполагаемому высокому уровню безопасности парацетамол применяют во время беременности. В США его используют 25–40 % беременных, из которых 3–20 % — во всех трех триместрах [1]. Однако парацетамол оказывает гепатотоксичное действие в случае превышения его дозы, и, по оценкам ученых, является наиболее частой причиной печеночной недостаточности в США и Европе. У 44 % здоровых добровольцев единовременный прием парацетамола вызвал повышение печеночных трансаминаз [2].

В основе токсичности парацетамола лежит его метаболизм (рис. 1), минорный путь которого приводит к образованию N-ацетил-парабензохинонимина (NAPQI).

При обычном приеме парацетамола этот метаболит безвреден, поскольку он быстро конъюгируется глутатион-S-трансферазой и выводится с желчью. Очень редко происходит его ковалентное соединение с сульфгидрильными группами белков с образованием стабильных белковых аддуктов, в норме удаляющихся путем аутофагии [3]. Накопление NAPQI происходит в случае приема парацетамола в высоких дозах с последующим достижением предела насыщения. В этом случае белки митохондрий превращаются в необратимо формирующиеся нефункциональные конъюгаты, возникает дефицит глутатиона, развивается реакция окислительного стресса, запускается апоптоз [4]. Предрасполагающими факторами к токсическому действию парацетамола являются истощение, длительная диета (истощение запасов глутатиона), употребление алкоголя (индукция метаболизма в системе CYP2E1) и снижение содержания желчных кислот, восстанавливающих гепатоциты [5].

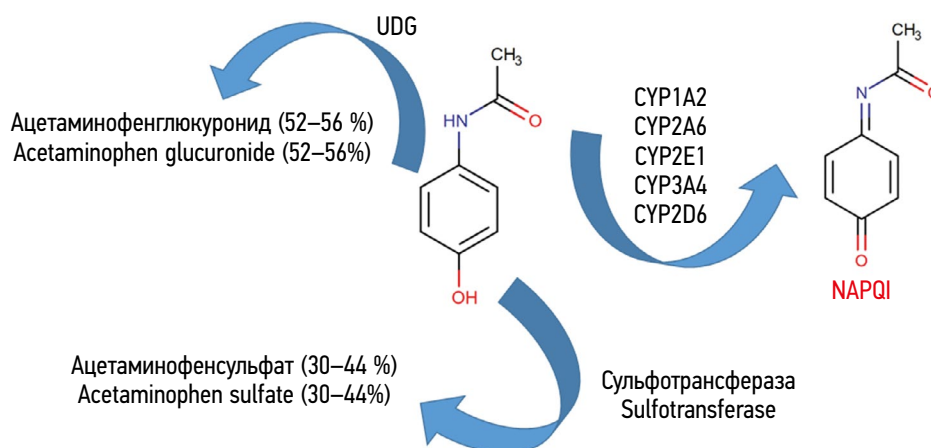
Подробно описанные механизмы токсичности, связанные с метаболизмом парацетамола, вместе с известным фактом популярности этого препарата у беременных, вызывают опасения. Образование NAPQI зависит от ферментов, активность которых во время беременности увеличивается [6], а именно цитохромов семейств CYP2A6, CYP3A4, CYP2D6. При этом нельзя исключать, что токсичность NAPQI создает угрозу для развивающейся нервной системы плода, уязвимой к воздействию внешних факторов. Исследования показали ассоциацию между применением парацетамола матерью во время беременности и поведенческими расстройствами у подростков детей [7]. Мы проанализировали токсичность парацетамола и NAPQI для клеток нервной системы в эксперименте.

**Цель исследования** — изучить влияние метаболита парацетамола NAPQI на нейроны коры мозга крыс в условиях окислительного стресса, индуцированного перекисью водорода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использованы: перекись водорода, парацетамол, цитозин-β-D-арабинозидфуранозид, поли-D-лизин фирмы Sigma (США), среда инкубации DMEM с L-глутамином, сыворотка крови плодов коровы, трипсин, пенициллин и стрептомицин фирмы «БиолоТ» (Россия).

Нейроны выделяли из коры мозга эмбрионов крыс на 17–18-й день развития [8]. Для выделения клеток применяли трипсин, для предотвращения размножения глиальных клеток использовали цитозин-β-D-арабинозидфуранозид. Нейроны выращивали в полной ростовой среде DMEM, содержащей 10 % среды F12, 10 % сыворотки крови плодов коровы, 2 мМ L-глутамин и 20 мМ HEPES. Нейрональные клетки высевали в полной ростовой среде в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином, в количестве  $4 \cdot 10^5$  в лунке. На следующий день клетки обрабатывали 1 мкМ цитозин-β-D арабинофуранозидом, который заменяли полной ростовой средой через 24 ч. Эксперименты начинали на 5–6-й день культивирования клеток *in vitro*.



**Рис. 1.** Метаболизм парацетамола. NAPQI — N-ацетил-парабензохинонимин; UDG — УДФ-глюкуронилтрансфераза

**Fig. 1.** Metabolism of paracetamol. NAPQI — N-acetyl-p-benzoquinonimine; UDG — uridine-diphosphate (UDG)-glucuronosyl transferase

Жизнеспособность клеток определяли методом, основанным на восстановлении бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-тетразолия (MTT) [9]. Клетки сеяли в 96-луночный планшет в концентрации  $5 \cdot 10^4$  в лунке, и через 24 ч меняли полную ростовую среду на среду DMEM с L-глутамином. Затем их инкубировали с парацетамолом в концентрации 1 мг/мл или NAPQI (0,1 мг/мл) в течении 24 ч. За 2,5 ч до конца инкубации добавляли 0,3 мМ перекись водорода. Реагент MTT добавляли в концентрации 0,5 мг/мл за 2 ч до окончания инкубации. Через 2 ч клетки лизировали с 20 % додецилсульфатом натрия в растворе 50 % диметилформамида в 0,05 н раствора HCl. Содержание окрашенного продукта реакции (MTT-формаза) измеряли, определяя оптическую плотность при значении 570 нм на микропланшетном ридере. Результаты выражали в процентах от контрольных значений — условных 100 % MTT-формаза в клетках PC12, не подвергнутых действию парацетамола, NAPQI и перекиси водорода.

Изменения митохондриального мембранного потенциала проверяли методом проточной цитометрии с использованием катионного красителя JC-1. Клетки инкубировали с парацетамолом в концентрации 1 мг/мл или NAPQI (0,1 мг/мл) в течении 24 ч. За час до конца инкубации добавляли 0,3 мМ перекись водорода. Краситель JC-1 добавляли в конечной концентрации за 0,5 ч до окончания инкубации. Измерения проводили на проточном цитометре FC-500 (Beckman Coulter) при FL1 =  $525 \pm 40$  нм, FL2 —  $575 \pm 30$  нм,  $\lambda_{ex}$  = 488 нм. Изменение цвета с красного на зеленый оценивали и анализировали количественно. Результаты выражали в процентах от контрольных значений, связанных с клетками PC12, не подвергнутыми воздействию изучаемых веществ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 представлены результаты первого типичного эксперимента из трех. Преинкубация с 0,3 мМ перекисью водорода, парацетамолом в концентрации 1 мг/мл и NAPQI (0,1 мг/мл) снижает процент выживших клеток

до 51,5 %, 85,2 % и 85,6 % соответственно. При совместной инкубации перекиси водорода и парацетамола или NAPQI выявлено еще более значительное снижение жизнеспособности нейронов (до 52,8 %), чем на контрольных клетках.

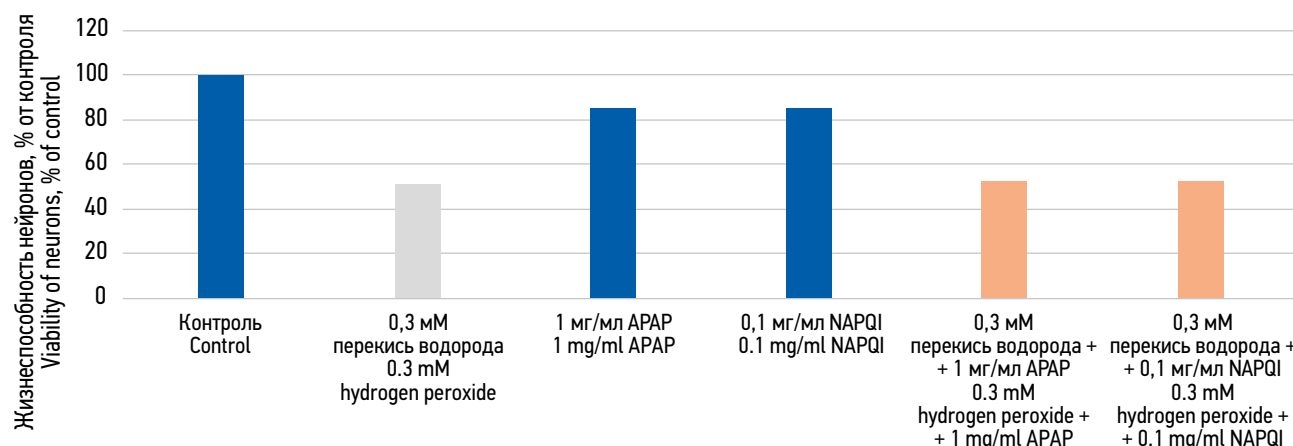
Данная преинкубация также снижает митохондриальный мембранный потенциал до 90,0, 90,7 и 90,5 % соответственно (рис. 3). При совместной инкубации перекиси водорода и парацетамола или NAPQI обнаружено еще большее снижение митохондриального мембранного потенциала до 88,9 и 80,6 % соответственно, чем на контрольных клетках.

Влияние парацетамола на развитие мозга плода остается предметом дискуссий. Анализ датского национального регистра рождений выявил взаимосвязь между применением парацетамола беременными и расстройствами аутистического спектра у рожденных детей [10]. Аналогичные результаты обнаружены в анализах других когорт: норвежской когорты MoBa [11] и когорты Nurses' Health Study — одного из крупнейших регистров, направленных на изучение женского здоровья [12]. Метаанализ опубликованных исследований подтвердил взаимосвязь между применением парацетамола беременными и риском возникновения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей [13].

Измерение концентраций парацетамола и его метаболита при выявлении ассоциаций затруднено из-за неоднородности результатов исследований. Не ясной остается и доза препарата, которую можно считать безопасной для приема во время беременности [14].

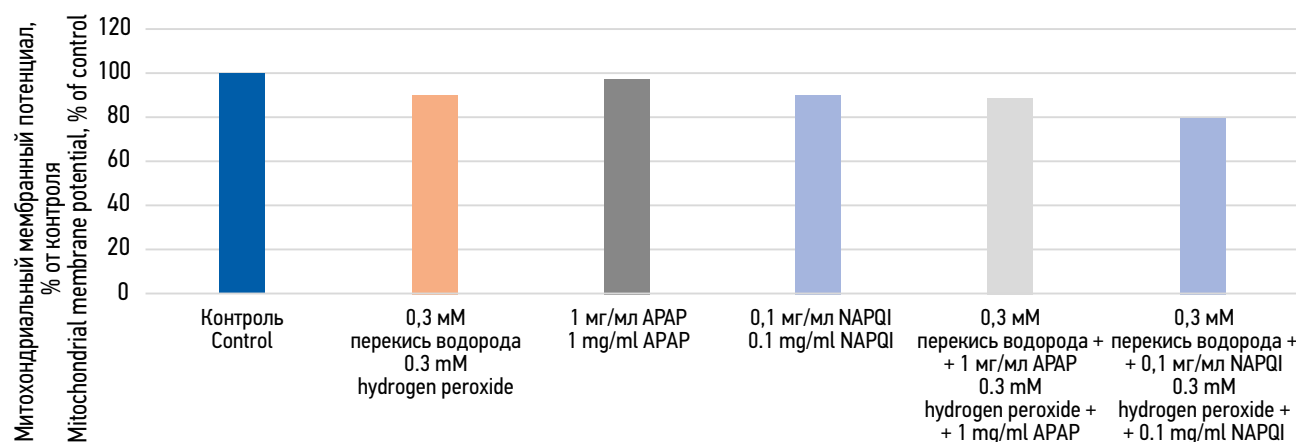
Данных из экспериментов на животных не так много. С. Rigobello и соавт. обнаружили, что после применения беременными крысами парацетамола у их крысят в возрасте двух месяцев возникали признаки социальной дезадаптации, когнитивные нарушения, а также нарушения метаболизма моноаминов в гипоталамусе, мозжечке и спинном мозге [15].

В ходе экспериментов доказано, что парацетамол способен существенно увеличивать экспрессию JNK, HIF1A, CASP3 — маркеров апоптоза клеток в сферах человеческой глиобластомы A172 [16]. Мы показали,



**Рис. 2.** Влияние парацетамола и N-ацетил-парабензохинонимина на выживание нейронов коры мозга плодов крыс. APAP — парацетамол; NAPQI — N-ацетил-парабензохинонимин

**Fig. 2.** The effect of paracetamol and NAPQI on the survival of neurons in the cerebral cortex of the fetal rats. APAP — paracetamol; NAPQI — N-acetyl-p-benzoquinonimine



**Рис. 3.** Влияние парацетамола и N-ацетил-парабензохинонимина на изменение митохондриального мембранного потенциала в нейронах коры мозга плодов крыс. APAP — парацетамол; NAPQI — N-ацетил-парабензохинонимин

**Fig. 3.** The effect of paracetamol and NAPQI on the change in the mitochondrial membrane potential of neurons in the cerebral cortex of the fetal rats. APAP — paracetamol; NAPQI — N-acetyl-p-benzoquinonimine

что в концентрации 1 мМ и 2 мМ парацетамол увеличивает гибель клеток нейрональной линии PC12 [17, 18].

Существуют также данные, что парацетамол вызывал когнитивные нарушения и изменения количества нейротропного фактора в разных участках мозга (увеличение во фронтальной коре и снижение в височной доле) у мышей [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее мы показали, что парацетамол способен оказывать токсическое действие на клетки нейрональной линии PC12 [9, 17, 18]. Полученные данные о том, что парацетамол и его метаболит NAPQI снижают жизнеспособность и митохондриальный мембранный потенциал нейронов коры мозга плодов крыс могут свидетельствовать о возможном токсическом эффекте этого препарата на нервную ткань. Наши исследования вносят вклад в описание биологического механизма, который может объяснить нейротоксическое действие парацетамола, в частности,

на развивающийся мозг плода. Необходимо изучить особенности образования NAPQI, связанные с изменением активности CYP2D6 и CYP3A4 во время беременности. Наиболее сложной задачей мы считаем определение критической дозы и периода применения парацетамола во время беременности, необходимых для реализации его нейротоксичности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в части научной деятельности (государственное задание № АААА-А19-119060390106-0).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bandoli G., Palmsten K., Chambers C. Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2020. Vol. 34, No. 3. P. 237–246. DOI: 10.1111/ppe.12595
- Chiew A.L., Buckley N.A. Acetaminophen Poisoning // *Crit. Care Clin.* 2021. Vol. 37, No. 3. P. 543–561. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.03.005
- Ni H.M., McGill M.R., Chao X. et al. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65, No. 2. P. 354–362. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.025
- Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen toxicity: Novel insights into mechanisms and future perspectives // *Gene Expr.* 2018. Vol. 18, No. 1. P. 19–30. DOI: 10.3727/105221617X15084371374138
- Tujios S., Fontana R.J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 8, No. 4. P. 202–211. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.22
- Eke A.C. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2021. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0312
- Stergiakouli E., Thapar A., Davey Smith G. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems

- in childhood: evidence against confounding // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170, No. 10. P. 964–970. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1775
- Avrova N.F., Sokolova T.V., Vlasova Y.A. et al. Protective and antioxidative effects of GM1 ganglioside in PC12 cells exposed to hydrogen peroxide are mediated by trk tyrosine kinase // *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35, No. 1. P. 85–98. DOI: 10.1007/s11064-009-0033-6
- Власова Ю.А., Голованова Н.Э., Бейшебаева Ч.Р. и др. Исследование нейротоксичности парацетамола и его метаболита NAPQI (краткое сообщение) // *Лабораторные животные для научных исследований.* 2021. Т. 4. DOI: 10.29296/2618723X-2021-04-09
- Liew Z., Ritz B., Virk J., Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study // *Autism. Res.* 2016. Vol. 9, No. 9. P. 951–958. DOI: 10.1002/aur.1591
- Ystrom E., Gustavson K., Brandlistuen R.E. et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD // *Pediatrics.* 2017. Vol. 140, No. 5. P. e20163840. DOI: 10.1542/peds.2016-3840
- Liew Z., Kioumourtoglou M.A., Roberts A.L. et al. Use of negative control exposure analysis to evaluate confounding: an example of acetaminophen exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder



in Nurses' Health Study II // *Am. J. Epidemiol.* 2019. Vol. 188, No. 4. P. 768–775. DOI: 10.1093/aje/kwy288

13. Gou X., Wang Y., Tang Y. et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis // *Aust. N.Z. J. Psychiatry.* 2019. Vol. 53, No. 3. P. 195–206. DOI: 10.1177/0004867418823276

14. Bühner C., Endesfelder S., Scheuer T., Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 20. P. 11156. DOI: 10.3390/ijms222011156

15. Rigobello C., Klein R.M., Debiase J.D. et al. Perinatal exposure to paracetamol: Dose and sex-dependent effects in behaviour and brain's oxidative stress markers in progeny // *Behav. Brain Res.* 2021. Vol. 408. P. 113294. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113294

16. Aleksandrova A.V., Senyavina N.V., Maltseva D.V. et al. p53- and Caspase-3-independent mechanism of acetaminophen effect

on human neural cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 160, No. 6. P. 763–766. DOI: 10.1007/s10517-016-3304-7

17. 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.

18. Власова Ю.А., Загородникова К.А., Гайковская Л.Б. Ацетаминофен (парацетамол) в высоких концентрациях снижает жизнеспособность клеток РС12 // *Профилактическая медицина – 2019: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 14–15 ноября 2019 года.* СПб., 2019. С. 110–115.

19. Schultz S., DeSilva M., Gu T. et al. Effects of the analgesic acetaminophen (paracetamol) and its para-aminophenol metabolite on viability of mouse-cultured cortical neurons // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 110, No. 2. P. 141–144. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00767.x

## REFERENCES

1. Bandoli G, Palmsten K, Chambers C. Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020;34(3):237–246. DOI: 10.1111/ppe.12595

2. Chiew AL, Buckley NA. Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin.* 2021;37(3):543–561. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.03.005

3. Ni HM, McGill MR, Chao X, et al. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 2016;65(2):354–362. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.025

4. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen toxicity: Novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expr.* 2018;18(1):19–30. DOI: 10.3727/105221617X15084371374138

5. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):202–211. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.22

6. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021. DOI: 10.1515/jbcp-2021-0312

7. Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: evidence against confounding. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):964–970. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1775

8. Avrova NF, Sokolova TV, Vlasova YA, et al. Protective and antioxidative effects of GM1 ganglioside in PC12 cells exposed to hydrogen peroxide are mediated by trk tyrosine kinase. *Neurochem Res.* 2010;35(1):85–98. DOI: 10.1007/s11064-009-0033-6

9. Vlasova YuA, Golovanova NE, Beishebaeva ChR, et al. Study of neurotoxicity of paracetamol and its metabolite NAPQI (short message). *Laboratory Animals for Science.* 2021;4. DOI: 10.29296/2618723X-2021-04-09

10. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res.* 2016;9(9):951–958. DOI: 10.1002/aur.1591

11. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics.* 2017;140(5):e20163840. DOI: 10.1542/peds.2016-3840

12. Liew Z, Kioumourtzoglou MA, Roberts AL, et al. Use of negative control exposure analysis to evaluate confounding: an example of acetaminophen exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol.* 2019;188(4):768–775. DOI: 10.1093/aje/kwy288

13. Gou X, Wang Y, Tang Y, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust NZ J Psychiatry.* 2019;53(3):195–206. DOI: 10.1177/0004867418823276

14. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the developing brain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11156. DOI: 10.3390/ijms222011156

15. Rigobello C, Klein RM, Debiase JD, et al. Perinatal exposure to paracetamol: Dose and sex-dependent effects in behaviour and brain's oxidative stress markers in progeny. *Behav Brain Res.* 2021;408:113294. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113294

16. Aleksandrova AV, Senyavina NV, Maltseva DV, et al. p53- and Caspase-3-independent mechanism of acetaminophen effect on human neural cells. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(6):763–766. DOI: 10.1007/s10517-016-3304-7

17. Vlasova YuA, Zagorodnikova KA, Ivanova IS, Chukhno AS. The impact of oxidative stress on the neurotoxic effect of acetaminophen. *Butlerov Communications.* 2019;59(9):106–109. (In Russ.)

18. Vlasova YuA, Zagorodnikova KA, Gajkovaya LB. Acetaminophen (paracetamol) v vysokikh koncentraciyakh snizhaet zhiznesposobnost' kletok RS12. Proceedings of the Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem "Profilakticheskaya medicina – 2019"; Sankt-Peterburg, Nov 14–15, 2019. Saint Petersburg; 2019. P. 110–115. (In Russ.)

19. Schultz S, DeSilva M, Gu T, et al. Effects of the analgesic acetaminophen (paracetamol) and its para-aminophenol metabolite on viability of mouse-cultured cortical neurons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110(2):141–144. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00767.x

## ОБ АВТОРАХ

\* **Юлия Александровна Власова**, канд. биол. наук, доцент; адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5536-3595>; Scopus Author ID: 6701810182; e-mail: Yuliya.Vlasova@szgmu.ru

**Ксения Александровна Загородникова**, канд. мед. наук, доцент; e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

## AUTHORS INFO

\* **Yuliya A. Vlasova**, PhD, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor; address: 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5536-3595>; Scopus Author ID: 6701810182; e-mail: Yuliya.Vlasova@szgmu.ru

**Ksenia A. Zagorodnikova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author