УДК 615.246.9 : 577.21 : 547.412.723

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *HMOX1* В ПЕЧЕНИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВЫМ ГЕПАТИТОМ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

Г.Ф. Мухаммадиева,
Д.О. Каримов,
А.Б. Бакиров,
Т.Г. Кутлина,
Я.В. Валова,
Э.Р. Кудояров,
Н.Ю. Хуснутдинова

ФБУН «Уфимский НИИ
медицины труда и экологии
человека», 450106, г. Уфа,
Российская Федерация

В статье представлено сравнительное влияние гепатопротекторных препаратов (гептрал, мексидол и метилурацил) на экспрессию гена *Hmox1* при токсическом поражении печени, индуцированном тетрахлорметаном (CCl_4). Исследования проведены на 70 самцах белых беспородных крыс. Изменения в экспрессии гена *Hmox1* имели более выраженный характер через 72 ч после введения CCl_4 . Однако под влиянием препаратов изменения кратности экспрессии в наибольшей степени отмечались через 24 ч. Экспрессия гена *Hmox1* возрастала в ответ на все указанные обработки. Наиболее выраженный ответ был получен при использовании оксиметилурацила. Таким образом, в условиях токсического действия CCl_4 гепатопротекторные препараты усиливали защитно-адаптационные механизмы, индуцируя активность и экспрессию гена *Hmox1*.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, тетрахлорметан, экспрессия генов, гепатопротекторы.

Введение. Токсические поражения печени занимают значительное место в общей структуре заболеваний и являются достаточно широко распространенной патологией как в России, так и за рубежом [1]. Одной из наиболее распространенных причин данных заболеваний являются воздействия гепатотоксических агентов различного происхождения, вызывающих той или иной степени выраженности морфологические изменения ткани печени и связанные с ними обменные нарушения. Для моделирования поражения печени у животных широко используется тетрахлорметан (CCl_4), который способен инициировать в печени оксидативный стресс, белковую и жировую дистрофию гепатоцитов [2, 3]. Известно, что

CCl_4 вызывает некроз печени [4, 5]. При этом некоторые исследования предполагают, что CCl_4 вызывает не только некроз, но также может индуцировать апоптоз гепатоцитов [6, 7]. Значительное распространение получила гипотеза активации апоптоза в условиях умеренных токсических воздействий, недостаточных для развития некроза. На примере действия CCl_4 на клетки печени было показано, что низкие дозы данного токсиканта инициируют апоптоз [8].

В связи с низкой эффективностью современных методов лечения токсических поражений печени, а также малой изученностью молекулярных механизмов этих заболеваний значительный интерес представляет поиск средств,

Мухаммадиева Гузель Фанисовна (Mukhammadiyeva Guzel Fanisovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», ufniimt@mail.ru

Каримов Денис Олегович (Karimov Denis Olegovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», karimovdo@gmail.com

Бакиров Ахат Бариевич (Bakirov Akhat Barievich), доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», fbun@uniimtech.ru

Кутлина Татьяна Георгиевна (Kutlina Tatyana Georgievna), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», tanya.kutlina.92@mail.ru

Валова Яна Валерьевна (Valova Yana Valeryevna), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Q.juk@yandex.ru

Кудояров Эльдар Ренатович (Kudoyarov Eldar Renatovich), младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e.kudoyarov@yandex.ru

Хуснутдинова Надежда Юрьевна (Khusnutdinova Nadezhda Yurevna), научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», h-n-yu@yandex.ru

увеличивающих резистентность печени к патологическим воздействиям и усиливающих ее обезвреживающие функции путем повышения активности ее ферментных систем, а также способствующих восстановлению ее функций при различных повреждениях. Существенна роль так называемых гепатопротекторов – препаратов, защищающих печень от повреждающего воздействия экзогенных или эндогенных факторов и/или ускоряющих ее нормальную регенерацию. Возможно, среди них особое внимание стоит уделить таким препаратам, как гептрал, мексидол и метилурацил. Ранее полученные на экспериментальных моделях результаты свидетельствуют об антиоксидантном эффекте данных препаратов при повреждении печени [9-11].

В последнее время внимание ученых привлекает исследование особых микросомальных ферментов – гемоксигеназ, способных активировать как защитно-адаптационные механизмы, так и деструктивно-патологические [12]. Гемоксигеназная система играет ведущую роль в поддержании функционального и структурного гомеостаза печени. Имеются данные о том, что экспрессия гемоксигеназы может быть индуцирована с помощью многих агентов, в том числе CCl_4 . Ранее было отмечено, что гемоксигеназа-1 индуцируется в печени крыс, получавших CCl_4 . Так, введение CCl_4 приводило к заметному усилению активности фермента гемоксигеназы-1 в печени крыс [13]. Также в опытах на крысах CCl_4 -индуцированное повреждение печени сопровождалось повышением экспрессии в ней гемоксигеназы-1 [14, 15]. Исследования показывают, что гемоксигеназы способны ингибировать апоптоз клеток печени, однако до конца молекулярный механизм действия этих ферментов не ясен [16].

Цель исследования – изучение экспрессии гена *Hmox1* в печени крыс, подвергнутых воздействию препаратов гептрал, мексидол и метилурацил в условиях экспериментального токсического гепатита.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на 70 самцах белых беспородных крыс массой 170–190 г. Использование животных в эксперименте проводилось в соответствии с правилами, регламентированными законодательством Российской Федерации и рекомендациями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов в научных или иных целях. В качестве гепатопротекторных средств были изучены препараты: гептрал, мексидол и метилурацил. Крысы были разделены на пять групп по 7 особей в каждой:

1-я группа – контрольная; животным подкожно вводили 1 мл оливкового масла;

2-я группа – животные, которым подкожно вводили 50% масляный раствор тетрахлорметана в дозе 2 г/кг;

3-я группа – животные, которым наряду с тетрахлорметаном вводили внутривенно гептрал 8% раствор в дозе 0,9 мг/кг;

4-я группа – животные, которым наряду с тетрахлорметаном вводили подкожно мексидол 1,25% раствор в дозе 1 мг/кг;

5-я группа – животные, которым наряду с тетрахлорметаном вводили перорально оксиметилурацил 0,5% раствор в дозе 50 мг/кг.

Все препараты вводили крысам за 1 час до применения CCl_4 . Через 24 и 72 ч после введения CCl_4 животных декапитировали и извлекали печень.

Суммарную РНК выделяли из замороженных, измельченных в жидком азоте образцов печени с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Россия) согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции и получение кДНК на основе выделенной РНК производили с помощью набора MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Для оценки экспрессии гена *Hmox1* проводили полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) на амплификаторе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия).

Все статистические расчеты производили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM, США). Использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На рисунке представлены результаты анализа экспрессии гена *Hmox1* в печени крыс с CCl_4 -индуцированным токсическим гепатитом, получавших препараты гептрал, мексидол и метилурацил, и которые выводились из эксперимента через 24 и 72 ч после затравки.

Через 24 ч после воздействия CCl_4 можно отметить незначительное повышение кратности экспрессии гена *Hmox1* по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Введение CCl_4 и последующее применение гепатопротекторов способствовало нарастанию уровня экспрессии гена *Hmox1* относительно группы крыс, получавших только CCl_4 , однако разные препараты вызывали разное по величине усиление экспрессии *Hmox1*. Наиболее выраженный ответ был получен при использовании оксиметилурацила, кратность экспрессии гена *Hmox1* составила 1,52 ($p = 0,011$). При этом уровень экспрессии гена *Hmox1* у животных, получавших мексидол, составил 1,35 и достоверно отличался от показателя у крыс, получавших только CCl_4 (-0,05) ($p = 0,029$). Наименьший показатель экспрессии (0,64) оказался в группе животных, которым в сочетании с CCl_4 вводили гептрал ($p = 0,535$).

Рис. Влияние гептрала, мексидола и оксиметилурацила на экспрессию гена *Hmox1* в печени крыс на фоне поражения тетрахлорметаном

Через 72 ч после введения ССl₄ кратность экспрессии гена *Hmox1* резко увеличилась относительно контрольного уровня и составила 1,89, что является статистически значимым результатом ($p=0,0001$). При использовании всех трех гепатопротекторных препаратов каких-либо существенных изменений по сравнению с группой, получавшей только ССl₄ не обнаруживалось. Наблюдалось незначительное повышение экспрессии исследуемого гена ($p>0,05$). При этом отмечено практически одинаковое влияние препаратов на уровень экспрессии гена *Hmox1*: кратность экспрессии у крыс, получавших гептрал, мексидол и оксиметилурацил составила 2,15; 2,39 и 2,11 соответственно.

Известно, что наиболее выраженные структурные изменения в печени после введения ССl₄ развиваются на третьи сутки эксперимента. В ответ на это повреждение запускаются механизмы клеточной и внутриклеточной регенерации. Как следствие окислительного стресса можно расценивать обнаруженное возрастание в печени крыс активности гемоксигеназы через 72 ч после введения ССl₄. Однако под влиянием гепатопротекторных препаратов основные изменения уровня экспрессии гена *Hmox1* наблюдались в первые сутки. Под воздействием препаратов очевидно повышение кратности экспрессии исследуемого гена, особенно это сильнее выражено при использовании мексидола и оксиметилурацила. Положительное влияние гепатопротекторов на экспрессию гена *Hmox1* подтверждено рядом исследований [17]. Кроме того, согласно опубли-

кованным данным, оксиметилурацил оказывает гепатозащитный эффект, ограничивая выраженность некроза и сохраняя метаболизм печени крыс за счет положительного влияния на состояние перекисно-антиперекисной системы [18]. При экспериментальном токсическом гепатите у крыс установлено гепатопротекторное действие мексидола, что выражается в улучшении биохимических и морфологических показателей [19]. Через 72 ч применение гепатопротекторных препаратов способствовало дальнейшему увеличению кратности экспрессии гена *Hmox1*, но исследуемые показатели статистически достоверно не отличались от таковых во всех трех группах препаратов. Возможно полученный результат связан с тем, что реакция на введение гепатопротекторов развивается в большей степени в течение первых суток.

Повышение активности гемоксигеназы-1 может быть связана с окислительным стрессом, в том числе вызванным ССl₄, что, возможно, представляет собой один из механизмов сохранения структурно-функциональной целостности органа [13, 20]. Индукция гемоксигеназы-1 способствует снижению интенсивности окислительных процессов, ингибирует синтез провоспалительных и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов [21]. В связи с этим регуляция функциональной активности гемоксигеназной системы рассматривается как механизм возможного лечения различных патологических состояний. Цитопротекторное, противовоспалительное и антиоксидантное действие многих соединений через индукцию ге-

моксигеназы-1 было подтверждено в ряде исследований [12, 22, 23].

Заключение. Обобщая полученные результаты, можно заключить, что при токсическом поражении печени, индуцированном тетрахлорметаном, введение гепатопротекторов, возможно, усиливало защитно-адаптационные механизмы, повышая активность гена *Hmox1*. Однако необходимы дальнейшие ис-

следования для получения данных, характеризующих выраженность воспалительных процессов и окислительных повреждений тканей печени, равно как и их корреляцию с активностью гена *Hmox1*, а также по оценке влияния гепатопротекторов на транскрипционную активность других генов, которые позволят более детально охарактеризовать действие препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамова Г.С., Алиева А.М. Клинические особенности течения токсических гепатитов и их лечение (обзор литературы). Медицина труда и промышленная экология. 2009; 12: 44-7.
2. Dai Y., Cederbaum A.I. Inactivation and degradation of human cytochrome P4502E1 by CCl4 in a transfected HepG2 cell line. J Pharmacol Exp Ther. 1995; 275(3): 1614-22.
3. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А., Бычков Е.Р., Прошин С.Н. Эффекты полипенольного препарата Ропрен при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010; 8(3): 7-30.
4. Limaye P.B., Apte U.M., Shankar K., Bucci T.J., Warbritton A., Mehendale H.M. Calpain released from dying hepatocytes mediates progression of acute liver injury induced by model hepatotoxins. Toxicol Appl Pharmacol. 2003; 191(3): 211-26.
5. Manibusan M.K., Odin M., Eastmond D.A. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2007; 25(3): 185-209.
6. Sun F., Hamagawa E., Tsutsui C., Ono Y., Ogiri Y., Kojo S. Evaluation of oxidative

- stress during apoptosis and necrosis caused by carbon tetrachloride in rat liver. Biochim Biophys Acta. 2001; 1535(2): 186-91.
7. Wu Y., Li L., Wen T., Li Y.Q. Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Toxicology. 2007; 232(1-2): 50-6.
8. Shi J., Aisaki K., Ikawa Y., Wake K. Evidence of hepatocyte apoptosis in rat liver after the administration of carbon tetrachloride. Am J Pathol. 1998; 153(2): 515-25.
9. Катикова О.Ю., Рузов В.И., Смирнов Л.Д. Коррекция мексидолом гепатотоксичности, вызываемой у крыс введением туберкулоstaticов. Биомедицинская химия. 2004; 50(6): 600-4.
10. Рагулина В.А., Покровский М.В., Орлова Е.А., Конопля А.И., Авдеева Е.В. Локтионов А.Л. Антиоксидантные эффекты производных 3-гидроксипиридина в норме и при острой тетрахлорметановой гепатопатии. Кубанский научный медицинский вестник. 2010; 7: 124-7.
11. Бакиров А.Б., Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Гимадиева А.Р., Тимашева Г.В. и др. Преодоление гепатотоксичности стойких органических загрязнителей: роль антиоксидантов пиримидиновой структуры. Гигиена труда и медицинская экология. 2016; 52(3): 3-18.

12. Li Volti G., Sacerdoti D., Di Giacomo C., Barcellona M.L., Scacco A., Murabito P. et al. Natural heme oxygenase-1 inducers in hepatobiliary function. World J Gastroenterol. 2008; 14(40): 6122-32.
13. Wen T., Guan L., Zhang Y.L., Zhao J.Y. Dynamic changes of heme oxygenase-1 and carbon monoxide production in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. Toxicology. 2006; 228(1): 51-7.
14. Schiaffonati L., Tiberio L. Gene expression in liver after toxic injury: analysis of heat shock response and oxidative stress-inducible genes. Liver. 1997; 17(4): 183-91.
15. Nakahira K., Takahashi T., Shimizu H., Maeshima K., Uehara K., Fujii H. et al. Protective role of heme oxygenase-1 induction in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Biochem Pharmacol. 2003; 66(6): 1091-105.
16. Petrace L., Otterbein L., Alam J., Wiegand G.W., Choi A.M. Heme oxygenase-1 inhibits TNF- α -induced apoptosis in cultured fibroblasts. Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000; 278(2): 312-9.
17. Farombi E.O., Surh Y.J. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection. J Biochem Mol Biol. 2006; 39(5): 479-91.
18. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р.,

Габдрахманова И.Д. Защита печени оксиметилурацилом и производным янтарной кислоты при воздействии в эксперименте тетрахлорметана. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017; 61(3): 97-102.

19. Фарахчук Н.Ф. Мексидол и гепатит: результаты в эксперименте и перспективы в клинике. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; Прил. 1: 242-9.
20. Randle L.E., Goldring C.E., Benson C.A., Metcalfe P.N., Kitteringham N.R., Park B.K. et al. Investigation of the effect of a panel of model hepatotoxins on the Nrf2-Keap1 defence response pathway in CD-1 mice. Toxicology. 2008; 243(3): 249-60.
21. Abraham N., Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of Heme Oxygenase. Pharm. reviews. 2008; 60(1): 79-127.
22. Primiano T., Kensler T.W., Kuppusamy P., Zweier J.L., Sutter T.R. Induction of hepatic heme oxygenase-1 and ferritin in rats by cancer chemopreventive dithiolethiones. Carcinogenesis. 1996; 17(11): 2291-6.
23. Upadhyay S., Dixit M. Role of Polyphenols and Other Phytochemicals on Molecular Signaling. Oxid Med Cell Longev. 2015; 2015: 504253.

REFERENCES:

1. Agzamova G.S., Alieva A.M. Clinical features of toxic hepatitis and its treatment (literature review). Occupational Medicine and Industrial Ecology, 2009. No. 12.- Pp. 44-47 (in Russian).
2. Dai Y., Cederbaum A.I. Inactivation and degradation of human cytochrome P4502E1 by CCl4 in a transfected HepG2 cell line. J Pharmacol Exp Ther. 1995; 275(3): 1614-22.
3. Shabanov P.D., Sultanov V.S., Lebedev V.A., Bychkov E.R., Proshin S.N. Effects of the polyprenol drug Roprenol in toxic liver and brain damage in rats: study of the functional state of the liver, behavior and metabolism of monoamines in the brain. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy, 2010.- Vol. 8. - Iss. 3.- Pp. 7-30 (in Russian).
4. Limaye P.B., Apte U.M., Shankar K., Bucci T.J., Warbritton A., Mehendale H.M. Calpain released from dying hepatocytes mediates progression of acute liver injury induced by model hepatotoxins. Toxicol Appl Pharmacol. 2003; 191(3): 211-26.
5. Manibusan M.K., Odin M., Eastmond D.A. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2007; 25(3): 185-209.
6. Sun F., Hamagawa E., Tsutsui C., Ono Y., Ogiri Y., Kojo S. Evaluation of oxidative

- caused by carbon tetrachloride in rat liver. Biochim Biophys Acta. 2001; 1535(2): 186-91.
7. Wu Y., Li L., Wen T., Li Y.Q. Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Toxicology. 2007; 232(1-2): 50-6.
8. Shi J., Aisaki K., Ikawa Y., Wake K. Evidence of hepatocyte apoptosis in rat liver after the administration of carbon tetrachloride. Am J Pathol. 1998; 153(2): 515-25.
9. Katikova O.Yu., Ruzov V.I., Smirnov L.D. Correction with Mexidol hepatotoxicity in rats caused by the introduction of tuberculostatics. Biomedical chemistry, 2004.- Vol. 50.- Iss. 6. Pp. 600-604 (in Russian).
10. Ragulina V.A., Pokrovsky M.V., Orlova E.A., Konoplya A.I., Avdeeva E.V., Loktionov A.L. Antioxidant effects of 3-hydroxypyridine derivatives in normal and acute tetrachloromethane hepatopathy. Kuban Scientific Medical Bulletin, 2010. Vol. 7.- Pp. 124-127 (in Russian).
11. Bakirov A.B., Myshkin V.A., Repina E.F., Karimov D.O., Gimadieva A.R., Timasheva G.V. et al. Overcoming hepatotoxicity of persistent organic pollutants: the role of antioxidants of pyrimidine structure. Occupational Health and Medical Ecology, 2016.- Vol. 52. - Iss. 3. Pp. 3-18 (in Russian).

12. Li Volti G., Sacerdoti D., Di Giacomo C., Barcellona M.L., Scacco A., Murabito P. et al. Natural heme oxygenase-1 inducers in hepatobiliary function. World J Gastroenterol. 2008; 14(40): 6122-32.
13. Wen T., Guan L., Zhang Y.L., Zhao J.Y. Dynamic changes of heme oxygenase-1 and carbon monoxide production in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. Toxicology. 2006; 228(1): 51-7.
14. Schiaffonati L., Tiberio L. Gene expression in liver after toxic injury: analysis of heat shock response and oxidative stress-inducible genes. Liver. 1997; 17(4): 183-91.
15. Nakahira K., Takahashi T., Shimizu H., Maeshima K., Uehara K., Fujii H. et al. Protective role of heme oxygenase-1 induction in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Biochem Pharmacol. 2003; 66(6): 1091-105.
16. Petrace L., Otterbein L., Alam J., Wiegand G.W., Choi A.M. Heme oxygenase-1 inhibits TNF- α -induced apoptosis in cultured fibroblasts. Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. ;2000 9-312 (2)278.
17. Farombi E.O., Surh Y.J. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection. J Biochem Mol Biol. 91-479 (5)39 ;2006.
18. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Repina E.F., Gimadieva A.R.,

Gabdrakhmanova I.D. Protection of the liver with oxymethyluracil and succinic acid derivatives when exposed to carbon tetrachloride in the experiment. Pathological Physiology and Experimental Therapy, 2017. Vol. 61.- Iss. 3. - Pp. -97 102 (in Russian).

19. Farashchuk N.F. Mexidol and hepatitis: experimental results and prospects in the clinic. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2006.- Annex 1.- Pp. 249-242 (in Russian).
20. Randle L.E., Goldring C.E., Benson C.A., Metcalfe P.N., Kitteringham N.R., Park B.K. et al. Investigation of the effect of a panel of model hepatotoxins on the Nrf2-Keap1 defence response pathway in CD-1 mice. Toxicology. 60-249 (3)243 ;2008.
21. Abraham N., Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of Heme Oxygenase. Pharm. reviews. ;2008 127-79 (1)60.
22. Primiano T., Kensler T.W., Kuppusamy P., Zweier J.L., Sutter T.R. Induction of hepatic heme oxygenase-1 and ferritin in rats by cancer chemopreventive dithiolethiones. Carcinogenesis. ;1996 6-2291 (11)17.
23. Upadhyay S., Dixit M. Role of Polyphenols and Other Phytochemicals on Molecular Signaling. Oxid Med Cell Longev. 504253 :2015 ;2015.

*G.F. Mukhammadiyeva, D.O. Karimov, A.B. Bakirov, T.G. Kutlina, Ya.V. Valova,
E.R. Kudoyarov, N.Yu. Khusnutdinova*

**HMOX1 GENE EXPRESSION IN THE LIVER OF RATS WITH EXPERIMENTAL
TETRACHLOROMETHANE HEPATITIS AND ITS CHANGE UNDER THE INFLUENCE
OF HEPATOPROTECTORS**

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russian Federation

The article presents the comparative effect of hepatoprotective drugs (heptral, mexidol and methyluracil) on the expression of the *HMOX1* gene in toxic liver damage induced by carbon tetrachloride (CCl_4). Studies were performed on 70 male white outbred rats. Changes in the expression of the *HMOX1* gene were more pronounced 72 hours after administration of CCl_4 . However, under the influence of drugs, changes in expression multiplicity were most marked after 24 hours. The expression of the *HMOX1* gene increased in response to all these treatments. The most pronounced response was obtained with the use of oxymethyluracil. Thus, under the toxic action of CCl_4 hepatoprotective drugs enhanced protective and adaptive mechanisms, inducing the activity and expression of the *HMOX1* gene.

Keywords: *toxic liver damage, carbon tetrachloride, gene expression, hepatoprotectors.*

Переработанный материал поступил в редакцию 16.07.2019 г.