

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.9:616.61-092.9:577.1

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-131-142

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА: ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Г.Ф. Мухаммадиева¹, Э.Р. Кудояров¹, А.Р. Ахмадеев¹,
А.А. Гизатуллина¹, Д.А. Смолянкин¹, Д.О. Каримов^{1,2}

¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда
и экологии человека», г. Уфа, Россия;

² ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного
здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва, Россия

Хронический стресс и прием парацетамола представляют собой распространенные факторы, потенциально нарушающие гомеостаз. Их взаимодействие и влияние на почечную функцию остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить влияние хронического стресса на нефротоксичность парацетамола у крыс с помощью гистоморфологического и биохимического анализа.

Материалы и методы. 48 крыс были разделены на 4 группы: «Контроль», «Стресс», «Парацетамол» (1000 мг/кг/день) и «Парацетамол + стресс». Хронический стресс моделировали в течение 28 дней. После эвтаназии проведен гистологический анализ почек (окраска Н&Е) и измерены биохимические показатели сыворотки крови (ферменты, метаболиты азота, липиды). Статистическая обработка выполнена с использованием бутстреп-теста с поправкой Холма – Бонферрони ($p < 0,05$).

Результаты. Наиболее выраженные изменения азотистого обмена выявлены при комбинированном воздействии: у самцов в группе «Парацетамол + стресс» уровень мочевины и мочевой кислоты был максимальным и достоверно превышал контроль ($11,47 \pm 0,36$ ммоль/л против $9,81 \pm 0,22$ ммоль/л и $86,86 \pm 4,37$ мкмоль/л против $55,50 \pm 2,28$ мкмоль/л, $p = 0,001$). Гистологически у этой группы наблюдались наиболее тяжелые поражения: деформация почечных телец, очаги склероза, массивные скопления эритроцитов. Выявлены значимые половые различия: парацетамол повышал уровень триглицеридов у самок ($2,28 \pm 0,41$ ммоль/л против $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л, $p = 0,007$), но снижал у самцов. Хронический стресс вызывал значительный рост активности ЛДГ у самцов ($2265,69 \pm 86,57$ Ед/л против $1777,02 \pm 93,94$ Ед/л, $p = 0,001$).

Выводы. Установлено синергетическое влияние хронического стресса и парацетамола, приводящее к значительным нарушениям азотистого обмена и прогрессирующим структурным повреждениям почек. Результаты демонстрируют выраженную половую специфичность метаболических реакций. Полученные данные указывают на потенциальный риск усиления нефротоксичности парацетамола в условиях хронического стресса и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: парацетамол, хронический стресс, нефротоксичность, гистология почек, биохимические показатели, крысы.

Введение. Хронический стресс представляет собой состояние длительного нарушения гомеостатического равновесия организма, что

значительно повышает риск возникновения различных патологий [1–4]. Ключевая роль в развитии стресс-индуцированных повреждений

принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системе, активация которых приводит к каскаду физиологических и биохимических изменений [5–8]. Одним из центральных звеньев патогенеза является окислительный стресс, который, вступая во взаимодействие с психоэмоциональным стрессом, формирует порочный круг, усугубляющий повреждение клеток и тканей [9–12].

Особый интерес представляет изучение комбинированного воздействия хронического стресса и ксенобиотиков, в частности, лекарственных средств. Парацетамол, будучи широко применяемым анальгетиком-антипиретиком, при определенных условиях обладает гепатотоксическим действием, во многом обусловленным индукцией окислительного стресса [13–16]. В условиях хронического стресса, когда адаптационные резервы организма и антиоксидантная защита могут быть истощены, токсическое действие парацетамола может потенцироваться.

В настоящее время гистоморфологические и биохимические изменения, возникающие при сочетанном воздействии парацетамола и хронического стресса недостаточно изучены, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить гистоморфологические и биохимические показатели у крыс при внутрижелудочном введении парацетамола на фоне хронического стресса.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования выступили 48 аутобредных крыс обоего пола, вес которых находился в диапазоне от 190 до 210 г. Возраст подопытных особей на момент начала эксперимента составлял 10–12 нед. Содержание животных осуществлялось в специально приспособленном виварии, где им был обеспечен свободный доступ к пище и воде, за исключением ситуаций, обусловленных требованиями протокола. Все манипуляции, включая уход, кормление и процедуру эвтаназии, выполнялись в строгом соответствии с нормами российского законодательства, регламентирующего работу с лабораторными животными, включая ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержа-

нию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Дополнительно были учтены положения Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123), а также Директивы Европейского парламента и Совета 2010/63/ЕС по защите животных, применяемых в научных целях. Разрешение на проведение исследования было получено от локального этического комитета ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-1 от 22 января 2025 г.). До начала исследования крыс методом рандомизации разделили на 4 равные группы по 12 особей: по 6 самок и 6 самцов. Продолжительность экспериментального периода составила 28 дней.

Животным, отнесенным к группам «Парацетамол» и «Парацетамол + стресс», в рабочие дни 1 раз в сутки внутрижелудочно (при помощи зонда) вводили водный раствор парацетамола в дозировке 1000 мг на килограмм массы тела (концентрация 100 мг/см³). Указанная доза была определена на основе анализа литературных источников, согласно которым гепатотоксический эффект у крыс развивается при введении до 1500 мг/кг массы тела, в то время как для человека опасная интоксикация возможна уже при приеме 150–200 мг/кг. Особям из групп «Контроль» и «Стресс» аналогичным способом и с той же периодичностью вводили эквивалентный объем чистой дистиллированной воды.

Животные, включенные в группы «Парацетамол + стресс» и «Стресс», на протяжении всего исследования подвергались воздействию хронического стресса, моделирование которого осуществляли по методике непредсказуемого умеренного стресса [17], предусматривающей ежедневное применение 2–3 случайно выбранных стресс-факторов: социальная изоляция, иммобилизация, шумовое воздействие, непрерывное освещение в ночное время, а также временное ограничение доступа к пище и воде. Комбинации воздействий варьировали каждый день, причем один и тот же фактор не использовался дважды в течение суток.

На 29-е сут эксперимента крыс подвергли эвтаназии методом декапитации в соответствии с руководством AVMA 2020 г. Извлечение почек проводили в течение 2 мин после гибели животного. Фрагмент органа фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (ООО «Биовитрум», Россия) в течение 24 ч при температуре 4 °С.

После дегидратации в серии растворов с возрастающей концентрацией изопропанола материал заливали в парафин с использованием гистопротектора Excelsior ES (Thermo Scientific, США). Срезы толщиной 5–7 мкм готовили на микротоме HM 340E (Thermo Scientific) и окрашивали гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия). Полученные цифровые изображения (увеличение $\times 200$) регистрировали посредством камеры Celena X (Logos Biosystems, Республика Корея). Анализ изображений выполняли в программе QuPath v. 0.5.1 (Queen's University Belfast, Великобритания).

Оценка функционального состояния почек включала определение в сыворотке крови ак-

тивности ферментов: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Также анализировали концентрацию мочевой кислоты, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, триглицеридов и холестерина. Измерение биохимических показателей осуществляли с применением наборов реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) в полном соответствии с руководством производителя.

Обработка данных проводилась с использованием пакета SciPy в среде Python 3.10. Для статистической оценки применяли бутстреп-тест (10 000 ресэмплов) с поправкой Холма – Бонферрони для множественных сравнений. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ биохимических параметров выявил выраженное полостецифичное влияние парацетамола и хронического стресса на ферментативную активность (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей у крыс в контрольной и экспериментальных группах

Comparative characteristics of biochemical parameters in rats in the control and experimental groups

Показатель Parameter	Пол Gender	Контроль Control group	Стресс Stress group	Парацетамол Paracetamol group	Парацетамол + стресс Paracetamol + stress group
АСТ, Ед/л AST, U/L	М M	215,32±10,27	189,56±6,30	148,47±15,87 *,**	180,92±23,45
	Ж F	240,82±15,54	198,48±5,29 *	169,93±4,27 *,**	214,80±10,62 ***
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	М M	92,42±4,63	75,60±2,87 *	95,26±4,95 **	98,83±14,18
	Ж F	83,51±3,59	75,64±2,05	65,87±1,59 *,**	92,37±7,20 ***
ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	М M	1777,02±93,94	2265,69±86,57 *	1585,21±61,49 **	1827,51±104,12 **
	Ж F	2009,55±170,66	2058,23±79,94	1673,17±73,19 **	2060,66±111,18 ***
ЩФ, Ед/л ALP, U/L	М M	477,35±22,31	240,08±29,77 *	402,87±21,70 *,**	245,00±14,58 *,***
	Ж F	246,66±19,03	319,16±16,72 *	243,49±27,50	291,51±46,98

Белок, г/л Protein, g/L	M	65,61±2,98	63,38±1,58	63,06±1,52	60,06±0,97
	Ж	73,56±1,44	68,64±1,46	71,69±1,05	70,53±3,44
Альбумин, г/л Albumin, g/L	M	31,75±1,21	33,33±0,76	30,62±0,97 **	31,22±0,53 **
	Ж	39,55±0,54	36,90±0,92	36,71±0,44 *	36,12±1,92
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	M	55,50±2,28	69,79±3,68 *	70,71±6,01	86,86±4,37 *, **
	Ж	115,82±11,81	105,50±4,45	97,43±2,91	133,27±7,45 **, ***
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	M	9,81±0,22	6,60±1,05 *	8,29±0,73	11,47±0,36 *, **, ***
	Ж	12,47±0,43	6,92±0,48 *	10,62±0,52 *, **	8,60±0,46 *, **, ***
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	M	55,16±3,12	64,78±7,79	43,39±2,86 *	53,29±8,20
	Ж	56,16±2,96	52,67±7,42	31,03±1,31 *, **	35,44±2,92 *
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	M	1,19±0,08	0,56±0,04 *	0,98±0,06 *, **	0,43±0,02 *, **, ***
	Ж	0,97±0,06	0,71±0,14	2,28±0,41 *, **	0,76±0,07 ***
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	M	0,56±0,14	1,73±0,34 *	0,49±0,16 **	0,83±0,26
	Ж	1,74±0,17	1,19±0,26	0,85±0,12 *	0,48±0,10 *, **

Примечание. Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с: * – группой «Контроль», ** – группой «Стресс», *** – группой «Парацетамол»; АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Note. Differences are significant compared with: * – Control group, ** – Stress group, *** – Paracetamol group ($p \leq 0,05$); AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase, LDH – lactate dehydrogenase, ALP – alkaline phosphatase.

Изолированное введение парацетамола привело к статистически значимому снижению уровня АСТ как у самцов ($148,47 \pm 15,87$ Ед/л против $215,32 \pm 10,27$ Ед/л в контроле, $p=0,002$), так и у самок ($169,93 \pm 4,27$ Ед/л против $240,82 \pm 15,54$ Ед/л в контроле, $p=0,001$). У самок активность АСТ в группе «Парацетамол» также была существенно ниже, чем в группах «Стресс» ($p=0,001$) и «Парацетамол + стресс» ($p=0,001$). В противоположность этому хронический стресс вызывал значительное повышение уровня ЛДГ у самцов ($2265,69 \pm 86,57$ Ед/л против $1777,02 \pm 93,94$ Ед/л в контроле,

$p=0,001$). Парацетамол в этой модели проявлял протективное действие, снижая активность ЛДГ как при изолированном введении ($1585,21 \pm 61,49$ Ед/л), так и в комбинации со стрессом ($1827,51 \pm 104,12$ Ед/л) по сравнению с группой, подвергавшейся только стрессу ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно). У самок наименьший показатель ЛДГ регистрировался в группе «Парацетамол»: его значения достигали $1673,17 \pm 73,19$ Ед/л, что было значимо ниже, чем в группах «Стресс» и «Парацетамол + стресс» ($p < 0,05$). Активность АЛТ оказалась минимальной в группе «Стресс» у сам-

цов ($75,60 \pm 2,87$ Ед/л против $92,42 \pm 4,63$ Ед/л в контроле, $p=0,011$) и в группе «Парацетамол» у самок ($65,87 \pm 1,59$ Ед/л). Комбинированное воздействие у самок, напротив, вызывало рост данного показателя ($92,37 \pm 7,20$ Ед/л), значения которого значимо превышали таковые в группе «Парацетамол» ($p=0,001$).

При изучении показателей азотистого обмена и почечной функции наиболее выраженные сдвиги были обнаружены при комбинированном воздействии факторов.

У самцов крыс группы «Парацетамол + стресс» зафиксированы максимальные уровни мочевины ($11,47 \pm 0,36$ ммоль/л против $9,81 \pm 0,22$ ммоль/л в контроле, $p=0,001$) и мочевой кислоты ($86,86 \pm 4,37$ мкмоль/л против $55,50 \pm 2,28$ мкмоль/л в контроле, $p=0,001$). У самок наибольшая концентрация мочевой кислоты также наблюдалась при комбинированном воздействии, когда она достигала $133,27 \pm 7,45$ мкмоль/л, что было достоверно выше, чем в группах «Стресс» и «Парацетамол» ($p<0,01$).

Изолированный стресс, в свою очередь, приводил к снижению уровня мочевины у животных обоих полов. Содержание креатинина было значимо снижено на фоне приема парацетамола как у самок ($31,03 \pm 1,31$ мкмоль/л против $56,16 \pm 2,96$ мкмоль/л в контроле, $p=0,001$), так и у самцов ($43,39 \pm 2,86$ мкмоль/л против $55,16 \pm 3,12$ мкмоль/л в контроле, $p<0,05$).

Исследование липидного обмена выявило противоположные эффекты у разных полов.

У самцов все экспериментальные воздействия приводили к снижению уровня триглицеридов относительно контрольных значений ($1,19 \pm 0,08$ ммоль/л), причем наиболее заметным эффект был в группе «Парацетамол + стресс» ($0,43 \pm 0,02$ ммоль/л, $p=0,001$). У самок, напротив, парацетамол вызывал значительное повышение концентрации триглицеридов ($2,28 \pm 0,41$ ммоль/л против $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л в контроле, $p=0,007$). Уровень холестерина был статистически значимо повышен у самцов при стрессе ($1,73 \pm 0,34$ ммоль/л против $0,56 \pm 0,14$ ммоль/л в контроле, $p=0,006$). У самок же парацетамол как в чистом виде, так и в комбинации со стрессом, обуславливал достоверное снижение холестерина ($p<0,001$). Что касается белкового обмена, то статистически значимых межгрупповых различий в уровне общего белка выявлено не было. При этом у самок зафиксировано значимое снижение концентрации альбумина под действием парацетамола ($36,71 \pm 0,44$ г/л против $39,55 \pm 0,54$ г/л в контроле, $p=0,001$).

Результаты гистоморфологического исследования показали прогрессию структурных изменений в почечной ткани в зависимости от характера экспериментального воздействия. В контрольной группе наблюдалась нормальная гистоархитектоника с четкой дифференциацией коркового и мозгового вещества (рис. 1).

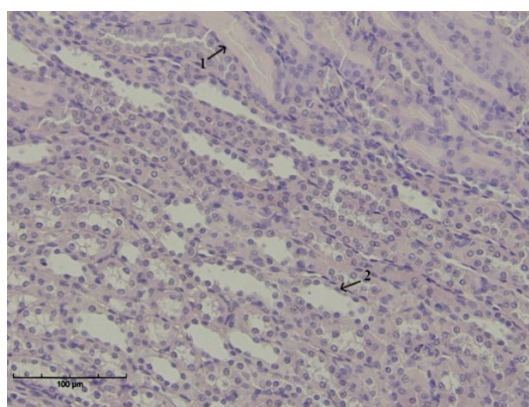


Рис. 1. Микрофотография препарата почки животного контрольной группы. Часть коркового (1) и мозгового (2) вещества почек крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 1. Micrograph of a kidney section from a control group animal. Part of the renal cortex (1) and medulla (2). H&E staining; original magnification $\times 200$

Почечные тельца и капиллярные клубочки были сохранены, просветы проксимальных и дистальных канальцев четко определялись, патологические изменения отсутствовали.

В группе «Стресс» регистрировались умеренные изменения при сохранении общей

структуры органа (рис. 2). Строение клубочков не было нарушено, отмечалось умеренное полнокровие сосудов без признаков нарушения реологии крови. Патологических изменений ядер и вакуолярной дегенерации не обнаружено.

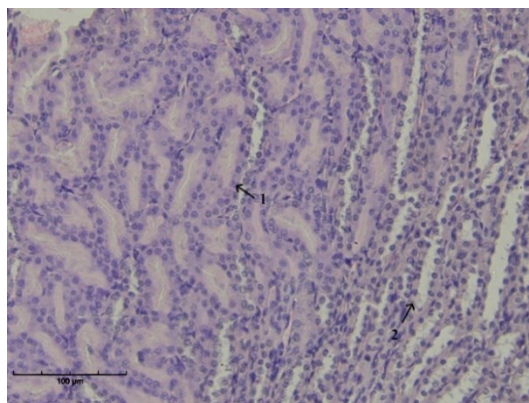


Рис. 2. Микрофотография препарата почки животного, подвергнутого воздействию стрессовых факторов. Часть коркового (1) и мозгового (2) вещества почек крыс, подвергшихся влиянию стресса. Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 2. Micrograph of a kidney section from an animal exposed to stress. Part of the renal cortex (1) and medulla (2). H&E staining; original magnification $\times 200$

Группа «Парацетамол» демонстрировала признаки токсического поражения (рис. 3). Выявлялось нарушение проходимости канальцев с участками исчезновения просветов, набухание цитоплазмы клеток. Обнаружены

скопления эритроцитов в просветах канальцев, полнокровие сосудистых клубочков с повышенной клеточностью и «лапчатостью». Отмечалась вакуолизация эпителия в проксимальных отделах.

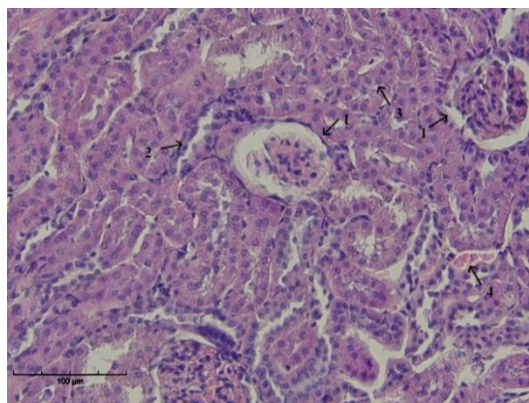


Рис. 3. Микрофотография препарата почки животного, подвергнутого воздействию парацетамола. Измененные сосудистые клубочки (1) с дистальными (2) и проксимальными (3) канальцами, в просветах которых обнаруживались скопления эритроцитов (4). Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 3. Micrograph of a kidney section from an animal exposed to paracetamol. Altered vascular glomeruli (1) with distal (2) and proximal (3) tubules, containing accumulations of erythrocytes (4) in the lumens. H&E staining; original magnification $\times 200$

Наиболее выраженные патологические изменения наблюдались в группе «Парацетамол + стресс» (рис. 4). Картина включала деформацию почечных телец с отсутствием просвета капсул, уменьшение размеров сосуди-

стых клубочков, очаги разрастания соединительной ткани, массивные скопления эритроцитов в интерстиции и просветах канальцев. Эпителий проксимальных канальцев имел признаки набухания и вакуолизации.

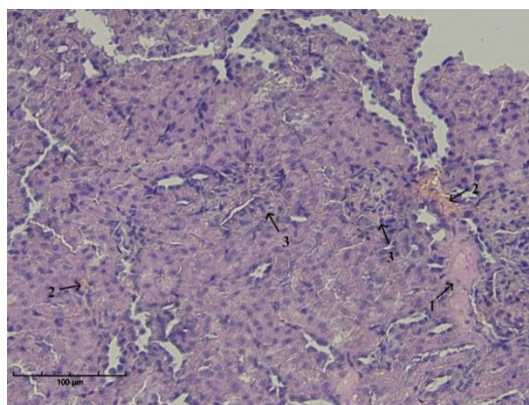


Рис. 4. Микрофотография препарата почки животного, подвергнутого воздействию парацетамола на фоне стресса. Очаг разрастания соединительной ткани (1) с участками скопления эритроцитов (2) и деформированными почечными тельцами (3). Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 4. Micrograph of a kidney section from an animal exposed to paracetamol combined with stress. A focus of connective tissue proliferation (1) with areas of erythrocyte accumulation (2) and deformed renal corpuscles (3). H&E staining; original magnification $\times 200$

Результаты исследования демонстрируют, что как парацетамол, так и хронический стресс оказывают существенное и полоспецифичное влияние на биохимический статус и морфологию органов экспериментальных животных, причем их сочетанное воздействие носит синергетический характер.

Наблюдаемое снижение активности АСТ и АЛТ на фоне приема парацетамола может указывать на супрессию синтеза этих ферментов или на модуляцию препаратом метаболических процессов в гепатоцитах. В то же время значительное повышение ЛДГ в группе «Стресс» у самцов является классическим маркером клеточного повреждения и может быть следствием активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и цитолитического действия высоких концентраций кортикостероидов [18].

Ключевым результатом исследования является подтверждение потенцирующего влияния хронического стресса на нефротоксические эффекты парацетамола. Резкий подъем уровня мочевины и мочевой кислоты в группе «Парацетамол + стресс» свидетельствует о зна-

чительном нарушении азотистого обмена и функции почек. Этот эффект, по-видимому, реализуется через несколько механизмов: стрессиндуцированное снижение почечного кровотока, усиление перекисного окисления липидов и синергичное повреждение канальцевого аппарата [19, 20]. Данные гистологического исследования полностью подтверждают эту гипотезу, демонстрируя переход от начальных признаков гломерулонефрита при изолированном введении парацетамола к формированию очагов склероза при комбинированном воздействии.

Выявленные половые различия в реакции липидного обмена (противоположная динамика уровня триглицеридов) подчеркивают роль половых гормонов в модуляции метаболических путей. Антилипидемический эффект парацетамола у самцов и его противоположное действие у самок требуют дальнейшего изучения для понимания молекулярных механизмов, стоящих за этой дифференциацией. Значимое снижение холестерина у самок на фоне приема парацетамола может быть связано с модуляцией активности ключевых ферментов его синтеза.

Заключение. Парацетамол и хронический непредсказуемый стресс оказывают значимое и полостепецифичное влияние на широкий спектр биохимических показателей и морфологию почек у крыс. Установлен синергетический эффект комбинированного воздействия, проявляющийся в выраженном нарушении азотистого обмена и прогрессировании структурного повреждения почечной ткани

вплоть до развития очагов склероза. Выявленные половые различия подчеркивают необходимость учета гендерного фактора при оценке безопасности фармакологических препаратов. Полученные данные указывают на потенциальный риск усиления нефротоксичности парацетамола в условиях хронического стресса и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области.

Исследование было выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Каримов Д.О., Гизатуллина А.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Мухаммадиева Г.Ф., Кудояров Э.Р., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А.

Статистическая обработка данных: Каримов Д.О.

Анализ и интерпретация данных: Каримов Д.О., Гизатуллина А.А.

Написание и редактирование текста: Мухаммадиева Г.Ф., Гизатуллина А.А.

Литература

1. Арсаханова Г.А. Гомеостаз в факторной структуре противодействия организменному стрессу. Международный журнал прикладных наук и технологий Integral. 2020; 5: 8.
2. Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M., Li X., Li Y., Xiong W., Li G., Guo C., Zeng Z. Chronic Stress Promotes Cancer Development. Front Oncol. 2020; 10: 1492.
3. Van der Kooij M.A. The impact of chronic stress on energy metabolism. Mol Cell Neurosci. 2020; 107: 103525.
4. Buenrostro-Jáuregui M.H., Muñoz-Sánchez S., Rojas-Hernández J., Alonso-Orozco A.I., Vega-Flores G., Tapia-de-Jesús A., Leal-Galicia P. A Comprehensive Overview of Stress, Resilience, and Neuroplasticity Mechanisms. Int J Mol Sci. 2025; 26 (7): 3028.
5. Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P., Garcia-Cairasco N., de Lima Umeoka E.H. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. Front Behav Neurosci. 2018; 12: 127.
6. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. Handb Clin Neurol. 2020; 175: 55–64.
7. Bonanno M., Papa D., Cerasa A., Maggio M.G., Calabrò R.S. Psycho-Neuroendocrinology in the Rehabilitation Field: Focus on the Complex Interplay between Stress and Pain. Medicina (Kaunas). 2024; 60 (2): 285.
8. Obeagu E.I. Stress-induced hemostasis: mechanisms and implications for health. Ann Med Surg (Lond). 2025; 87 (6): 3300–3309.
9. Juszczak G., Mikulska J., Kasperek K., Pietrzak D., Mrozek W., Herbert M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. Antioxidants (Basel). 2021; 10 (9): 1439.
10. Kim E., Zhao Z., Rzasz J.R., Glassman M., Bentley W.E., Chen S., Kelly D.L., Payne G.F. Association of acute psychosocial stress with oxidative stress: Evidence from serum analysis. Redox Biol. 2021; 47: 102138.
11. Karanikas E. Psychologically Traumatic Oxidative Stress; A Comprehensive Review of Redox Mechanisms and Related Inflammatory Implications. Psychopharmacol Bull. 2021; 51 (4): 65–86.
12. Trofin D.M., Sardaru D.P., Trofin D., Onu I., Tutu A., Onu A., Onitã C., Galaction A.I., Matei D.V. Oxidative Stress in Brain Function. Antioxidants (Basel). 2025; 14 (3): 297.

13. Latif A.A.E., Assar D.H., Elkaw E.M., Hamza H.A., Alkhalifah D.H.M., Hozzein W.N., Hamouda R.A. Protective role of *Chlorella vulgaris* with Thiamine against Paracetamol induced toxic effects on haematological, biochemical, oxidative stress parameters and histopathological changes in Wistar rats. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 3911.
14. Caragea G., Avram O., Pauna A., Costea A.C., Tudose M. Acetaminophen, a Therapeutic or an Extremely Toxic Remedy – A Review. *J. Mind Med. Sci*. 2022; 9 (1): 102–110.
15. Chidiac A.S., Buckley N.A., Noghrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023; 19 (5): 297–317.
16. Luo G., Huang L., Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023; 248 (5): 412–424.
17. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24 (5): 635–644.
18. Spiers J.G., Chen H.J., Sernia C., Lavidis N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front Neurosci*. 2015; 8: 456.
19. Kanchanasurakit S., Arsu A., Siriplabpla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2020; 39 (1): 81–92.
20. Topal I., Özdamar M.Y., Catakli T., Malkoc İ., Hacimuftuoglu A., Mamoulakis C., Tsatsakis A., Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Taghizadehghalehjoughi A. Renoprotective Effect of Taxifolin in Paracetamol-Induced Nephrotoxicity: Emerging Evidence from an Animal Model. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 876.

Поступила в редакцию 12.01.2026; принята 06.02.2026.

Авторский коллектив

Мухаммадиева Гузель Фанисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: ufnimt@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>.

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: ekudoyarov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>.

Ахмадеев Айдар Ринатович – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: dgaar87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>.

Гизатуллина Алина Анваровна – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: alinagisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>.

Смолянкин Денис Анатольевич – научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко». 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

Образец цитирования

Мухаммадиева Г.Ф., Кудояров Э.Р., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О. Влияние хронического стресса на нефротоксическое действие парацетамола: гистоморфологический и биохимический анализ. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 131–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-131-142.

THE IMPACT OF CHRONIC STRESS ON THE NEPHROTOXIC EFFECT OF PARACETAMOL: HISTOMORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ANALYSIS

G.F. Mukhammadiyeva¹, E.R. Kudoyarov¹, A.R. Akhmadeev¹, A.A. Gizatullina¹, D.A. Smolyankin¹, D.O. Karimov^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Chronic stress and paracetamol use are common factors that potentially disrupt homeostasis. Their interaction and impact on renal function still remain poorly understood.

Objective: The aim of the study is to evaluate the effect of chronic stress on paracetamol nephrotoxicity in rats using histomorphological and biochemical analysis.

Materials and Methods. Forty-eight rats were divided into four groups: control, stress, paracetamol (1000 mg/kg/day), and paracetamol + stress. Chronic stress was modeled over a period of 28 days. After euthanasia, the authors performed histological analysis of the kidneys (H&E staining), and measured serum biochemical parameters (enzymes, nitrogen metabolites, lipids) were. Statistical analysis was carried out using the bootstrap test with the Holm-Bonferroni correction ($p < 0.05$).

Results. The most pronounced changes in nitrogen metabolism were revealed under combined effect: in males in the "Paracetamol + stress" group, urea and uric acid levels were at their maximum and significantly exceeded the control parameters (11.47 ± 0.36 mmol/L versus 9.81 ± 0.22 mmol/L and 86.86 ± 4.37 μ mol/L versus 55.50 ± 2.28 μ mol/L, $p = 0.001$). Histologically, this group demonstrated the most severe lesions: deformation of renal corpuscles, foci of sclerosis, massive accumulations of erythrocytes. Significant sex differences were revealed: paracetamol increased the triglyceride levels in females (2.28 ± 0.41 mmol/L vs. 0.97 ± 0.06 mmol/L, $p = 0.007$), but decreased them in males. Chronic stress caused a significant increase in LDH activity in males (2265.69 ± 86.57 U/L vs. 1777.02 ± 93.94 U/L, $p = 0.001$).

Conclusion. A synergistic effect of chronic stress and paracetamol was established, leading to significant nitrogen metabolism disorders and progressive structural damage to the kidneys. The results demonstrate a pronounced sex-specificity of metabolic reactions. These findings indicate a potential risk of increased paracetamol nephrotoxicity under chronic stress and necessitate further research in this area.

Key words: paracetamol, chronic stress, nephrotoxicity, kidney histology, biochemical parameters, rats.

The study was conducted within the framework of the research and development program of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for 2021–2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Karimov D.O., Gizatullina A.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Mukhammadiyeva G.F.,

Kudoyarov E.R., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A.

Statistical data processing: Karimov D.O.

Data analysis and interpretation: Karimov D.O., Gizatullina A.A.

Text writing and editing: Mukhammadiyeva G.F., Gizatullina A.A.

References

1. Arsakhanova G.A. Gomeostaz v faktornoy strukture protivodeystviya organizmennomu stress [Homeostasis in the factor structure of counteracting organismic stress]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh nauk i tekhnologii Integral*. 2020; 5: 8 (in Russian).
2. Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M., Li X., Li Y., Xiong W., Li G., Guo C., Zeng Z. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol*. 2020; 10: 1492.
3. Van der Kooij M.A. The impact of chronic stress on energy metabolism. *Mol Cell Neurosci*. 2020; 107: 103525.
4. Buenrostro-Jáuregui M.H., Muñoz-Sánchez S., Rojas-Hernández J., Alonso-Orozco A.I., Vega-Flores G., Tapia-de-Jesús A., Leal-Galicia P. A Comprehensive Overview of Stress, Resilience, and Neuroplasticity Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (7): 3028.
5. Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P., Garcia-Cairasco N., de Lima Umeoka E.H. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12: 127.
6. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020; 175: 55–64.
7. Bonanno M., Papa D., Cerasa A., Maggio M.G., Calabrò R.S. Psycho-Neuroendocrinology in the Rehabilitation Field: Focus on the Complex Interplay between Stress and Pain. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (2): 285.
8. Obeagu E.I. Stress-induced hemostasis: mechanisms and implications for health. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025; 87 (6): 3300–3309.
9. Juszyk G., Mikulska J., Kasperek K., Pietrzak D., Mrozek W., Herbert M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10 (9): 1439.
10. Kim E., Zhao Z., Rzasz J.R., Glassman M., Bentley W.E., Chen S., Kelly D.L., Payne G.F. Association of acute psychosocial stress with oxidative stress: Evidence from serum analysis. *Redox Biol*. 2021; 47: 102138.
11. Karanikas E. Psychologically Traumatic Oxidative Stress; A Comprehensive Review of Redox Mechanisms and Related Inflammatory Implications. *Psychopharmacol Bull*. 2021; 51 (4): 65–86.
12. Trofin D.M., Sardaru D.P., Trofin D., Onu I., Tutu A., Onu A., Onitã C., Galaction A.I., Matei D.V. Oxidative Stress in Brain Function. *Antioxidants (Basel)*. 2025; 14 (3): 297.
13. Latif A.A.E., Assar D.H., Elkaw E.M., Hamza H.A., Alkhalifah D.H.M., Hozzein W.N., Hamouda R.A. Protective role of *Chlorella vulgaris* with Thiamine against Paracetamol induced toxic effects on haematological, biochemical, oxidative stress parameters and histopathological changes in Wistar rats. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 3911.
14. Caragea G., Avram O., Pauna A., Costea A.C., Tudosie M. Acetaminophen, a Therapeutic or an Extremely Toxic Remedy – A Review. *J. Mind Med. Sci*. 2022; 9 (1): 102–110.
15. Chidiac A.S., Buckley N.A., Noghrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023; 19 (5): 297–317.
16. Luo G., Huang L., Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023; 248 (5): 412–424.
17. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24 (5): 635–644.
18. Spiers J.G., Chen H.J., Sernia C., Lavidis N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front Neurosci*. 2015; 8: 456.
19. Kanchanasurakit S., Arsu A., Siriplabpla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2020; 39 (1): 81–92.
20. Topal I., Özdamar M.Y., Catakli T., Malkoc İ., Hacimuftuoglu A., Mamoulakis C., Tsatsakis A., Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Taghizadehghalehjoughi A. Renoprotective Effect of Taxifolin in Paracetamol-Induced Nephrotoxicity: Emerging Evidence from an Animal Model. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 876.

Received January 12, 2026; accepted February 06, 2026.

Information about the authors

Mukhammadiyeva Guzel Fanisovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: ufniimt@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>.

Kudoyarov Eldar Renatovich, Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: ekudoyarov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>.

Akhmadeev Aydar Rinatovich, Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: dgaar87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>.

Gizatullina Alina Anvarovna, Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: alinagisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>.

Smolyankin Denis Anatolevich, Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Karimov Denis Olegovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; Senior Researcher, Department of Public Health Research, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 105064, Russia, Moscow, Vorontsovo Pole St., 12, Bldg. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

For citation

Mukhammadiyeva G.F., Kudoyarov E.R., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A., Karimov D.O. Vliyanie khronicheskogo stressa na nefrotoksicheskoe deystvie parasetamola: gistomorfologicheskii i biokhimicheskii analiz [The impact of chronic stress on the nephrotoxic effect of paracetamol: histomorphological and biochemical analysis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 131–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-131-142 (in Russian).