

## Уменьшение гепатотоксичности нимесулида в составе композиции с глицирризинатом натрия, полученной механохимическим способом

Е.С. Петрова<sup>1</sup>, Н.А. Жукова<sup>2</sup>, В.И. Евсеенко<sup>1</sup>, М.В. Хвостов<sup>1,2</sup>, Ю.В. Мешкова<sup>2</sup>, Т.Г. Толстикова<sup>2</sup>, А.В. Душкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН  
630090, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18

<sup>2</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

### Резюме

Нимесулид (NIM) – это нестероидное противовоспалительное средство, действующее специфически в качестве ингибитора циклооксигеназы-2 и широко используемое для лечения острой боли. В медицинской практике собран большой массив данных, описывающих влияние NIM на организм, при этом обнаружен побочный гепатотоксический эффект препарата. Механизм гепатотоксичности NIM неизвестен, но, вероятно, обусловлен своеобразной реакцией на промежуточное звено его метаболизма. Снижение побочного гепатотоксического действия NIM – актуальная задача современной фармакологии. Цель исследования заключалась в изучении гепатотоксичности механохимической композиции NIM с глицирризинатом натрия ( $\text{Na}_2\text{GA}$ ) в сравнении с чистым NIM и физической смесью NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$ . **Материал и методы.** Мышам линии CD-1 в течение 14 дней перорально вводили: 1-й группе животных – механохимическую композицию NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$  (1:10, м/м) в дозе 1650 мг/кг, 2-й группе – физическую смесь NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$  (1:10, м/м) в дозе 1650 мг/кг, 3-й группе – чистый NIM в дозе 600 мг/кг (фармакокинетически эквивалентно 1650 мг/кг композиции NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$ ), 4-й группе – воду. Поражение печени оценивали с помощью гистологических исследований, а также по активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови животных. **Результаты и их обсуждение.** Гистопатологических изменений в печени у мышей, получавших механохимическую композицию NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$ , не обнаружено, морфологическая картина органа соответствовала таковой в контрольной группе животных, получавших воду. При этом наблюдалось токсическое поражение печени у мышей, получавших NIM как в чистом виде в дозе 600 мг/кг, так и в виде физической смеси с  $\text{Na}_2\text{GA}$  в дозе, аналогичной NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$ . Биохимический анализ сыворотки крови показал, что механохимическая композиция NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$  статистически значимо снижает активность АлАТ (более чем в 1,5 раза) и АсАТ (в 1,3 раза) по сравнению с чистым NIM. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале практического применения механохимической композиции NIM/ $\text{Na}_2\text{GA}$ .

**Ключевые слова:** нимесулид, гепатотоксичность, твердые фармацевтические дисперсии, глицирризинат натрия.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 121032500061-7 (ИХТТМ СО РАН) и № 1021051402785-4-1.4.1 (НИОХ СО РАН).

**Автор для переписки:** Душкин А.В., e-mail: avd@ngs.ru

**Для цитирования:** Петрова Е.С., Жукова Н.А., Евсеенко В.И., Хвостов М.В., Мешкова Ю.В., Толстикова Т.Г., Душкин А.В. Уменьшение гепатотоксичности нимесулида в составе композиции с глицирризинатом натрия, полученной механохимическим способом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(1):71–78. doi: 10.18699/SSMJ20230107

## Reduction of hepatotoxicity of nimesulide in mechanochemically obtained composition with disodium salt of glycyrrhizic acid

E.S. Petrova<sup>1</sup>, N.A. Zhukova<sup>2</sup>, V.I. Evseenko<sup>1</sup>, M.V. Khvostov<sup>1,2</sup>, I.V. Meshkova<sup>2</sup>, T.G. Tolstikova<sup>2</sup>, A.V. Dushkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS  
630090, Novosibirsk, Kutateladze str., 18

<sup>2</sup> N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave, 9

### Abstract

Nimesulide (NIM) is a nonsteroid anti-inflammatory drug which acts as a selective cyclooxygenase 2 inhibitor and is widely used for acute pain treatment. In medical practice, a large amount of data has been collected describing the effect of NIM on the body, while a hepatotoxic side effect of the drug has been found. The exact mechanisms of such NIM-induced hepatotoxicity largely remain unknown but likely involve the intermediate reaction of its metabolism. Reduction of the hepatotoxic side effect of NIM is an actual problem for pharmacology. The aim of the present research was to evaluate the hepatotoxicity of the mechanochemically obtained composition of NIM with glycyrrhizic acid disodium salt (Na<sub>2</sub>GA) compared to pure NIM and a physical mixture of NIM with Na<sub>2</sub>GA. **Material and methods.** CD-1 mice were orally administered for 14 days: 1 group – mechanochemical composition NIM/Na<sub>2</sub>GA (1:10, m/m) at a dose of 1650 mg/kg; 2 group – physical mixture of NIM with Na<sub>2</sub>GA (1:10, m/m) at a dose of 1650 mg/kg; 3 group – pure NIM at a dose of 600 mg/kg (which pharmacokinetically corresponds to 1650 mg/kg of NIM/Na<sub>2</sub>GA); 4 group – vehicle (distilled water). The liver damage was assessed using histological studies and enzymatic activity of the alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in blood serum. **Results.** Histological analysis did not detect any changes in the liver of NIM/Na<sub>2</sub>GA-treated animals in comparison with a water-treated group. On the opposite, NIM given alone or as a physical mixture with Na<sub>2</sub>GA induced severe hepatotoxicity in experimental mice. Biochemical analysis of the blood serum revealed that mechanochemical NIM/Na<sub>2</sub>GA composition significantly reduced activity of the alanine aminotransferase (about 1.5 times) and aspartate aminotransferase (1.3 times) as compared with the pure NIM. **Conclusions.** The results obtained indicate a high potential for the practical application of the NIM/Na<sub>2</sub>GA mechanochemical composition.

**Key words:** nimesulide, hepatotoxicity, solid pharmaceutical dispersions, disodium salt of glycyrrhizic acid.

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

**Financing:** The research has been carried out within the framework of the state task No. 121032500061-7 (Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS) and No. 1021051402785-4-1.4.1 (Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS)

**Correspondence author:** Dushkin A.V., e-mail: avd@ngs.ru

**Citation:** Petrova E.S., Zhukova N.A., Evseenko V.I., Khvostov M.V., Meshkova I.V., Tolstikova T.G., Dushkin A.V. Reduction of hepatotoxicity of nimesulide in mechanochemically obtained composition with disodium salt of glycyrrhizic acid. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):71–78. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230107

### Введение

Нимесулид (NIM) – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), впервые выпущенное на европейский фармацевтический рынок в 1985 г. швейцарской компанией Helsinn [1]. Известно, что NIM является ингибитором циклооксигеназы-2, и механизм его действия связан с обратимым подавлением синтеза простагландина E<sub>2</sub>, что в свою очередь приводит к снижению отека, воспаления и боли [2].

С момента начала использования NIM в медицинской практике собран большой массив данных, описывающих его влияние на организм, при этом была показана гепатотоксичность препарата, в том числе с летальным исходом [3], в связи с чем применение NIM не разрешено американским агентством по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Однако результаты сравнения частоты возникновения побочных эффектов в результате применения NIM и других НПВС (в том числе диклофенака, ибупро-

фена, кетопрофена, пироксикама, мелоксикама, рофекоксиба) показывают сравнительно низкую токсичность NIM [4, 5]. Так, частота гепатотоксических эффектов NIM оценивается как «очень редко» ( $< 1/10000$ ) для нозологических единиц «гепатит», «молниеносный гепатит», «желтуха», «холестаз» и «часто» – для повышения уровня печеночных трансаминаз [6]. Результаты метаанализа, проведенного в 2010 г., не подтвердили причинно-следственной связи между приемом NIM и поражением печени [7], но в 2019 г. опубликована работа группы исследователей из Сеула (Республика Корея), посвященная гепатотоксическим побочным эффектам NIM, и результаты проведенного авторами метаанализа указывают на повышенный риск развития поражения печени у пациентов женского пола и пожилого возраста, принимающих NIM [8]. В 2021 г. эти данные подтвердили южноамериканские исследователи, подчеркнув, что соотношение «риск/польза» в случае применения NIM следует оценивать как «неблагоприятное» [9].

Неоднозначность клинических данных требует проведения исследований токсичности NIM, в частности его гепатотоксичности, на животных. Результаты таких исследований также неоднозначны. С одной стороны, показаны эффективность NIM как противоопухолевого агента у крыс линии Wistar [10], а также снижение выраженности жирового гепатоза при метаболическом синдроме у мышей линии C57BL/6J [11]. С другой стороны, гистоморфологическое исследование продемонстрировало, что применение NIM приводит к образованию очагов некроза в печени крыс Wistar [12]. Также обнаружено, что NIM провоцирует у крыс линии Wistar холестаз [13], а у крыс линии Sprague-Dowley и мышей линии Swiss повышает уровень печеночных трансаминаз в крови, вызывает гиперплазию печеночных протоков и дегенерацию гепатоцитов [14, 15].

Иными словами, отрицать гепатотоксичность NIM нельзя, и снижение побочного гепатотоксического эффекта этого препарата – актуальная задача современной фармакологии. Одним из подходов к снижению токсичности фармпрепаратов является создание супрамолекулярных комплексов известных лекарств с водорастворимыми растительными метаболитами твердофазным механохимическим методом, что позволяет снизить минимальную эффективную дозу препарата, увеличив его биодоступность [16]. Ранее нами показано, что твердая дисперсия NIM/Na<sub>2</sub>GA, полученная механохимическим способом, за счет увеличения биодоступности снижает минимальную эффективную дозу NIM, сохраняя при этом

его высокую противовоспалительную активность [17].

Целью настоящего исследования является изучение гепатотоксичности механохимической композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA в сравнении с чистым NIM и физической смесью NIM с Na<sub>2</sub>GA.

## **Материал и методы**

NIM приобретен в Well Green Technology Co. Ltd. (Китай), Na<sub>2</sub>GA (с чистотой 98 %) – в Shaanxi Sciphar Biotechnology Co. Ltd. (Китай). Для определения активностей печеночных трансаминаз в сыворотке крови мышей использовали набор реагентов от компании АО «Вектор-Бест». Синтез композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA осуществляли с помощью твердофазной механохимической технологии. Для проведения механохимической обработки использовали шаровую мельницу VM-1 с барабаном, имеющим фторопластовую футеровку. Режим обработки: ускорение мелющих тел – 1 г, скорость вращения барабана – 156 об/мин, масса обрабатываемого материала – 20 г, объем барабана – 300 мл, мелющие тела – стальные шары (диаметр 23 мм, загрузка 675 г). Время механической обработки составляло 16 ч, массовое соотношение NIM/Na<sub>2</sub>GA – 1:10 [17].

Исследование проводили на мышах линии CD-1 в возрасте 6 недель, массой 25–30 г, полученных из Института цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Мышей случайным образом разделили на 4 группы по 8 особей в каждой. Первой (контрольной) группе внутрижелудочно вводили по 0,5 мл воды. Мышам второй группы перорально вводили чистый NIM в дозе 600 мг/кг. Для этого препарат предварительно растирали в ступке с 2–3 каплями эмульгатора твин-80 с последующим добавлением дистиллированной воды. Полученную суспензию вводили в объеме 0,2 мл на 10 г веса животного. Мыши третьей и четвертой групп получали по 1650 мг/кг композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA и физической смеси NIM/Na<sub>2</sub>GA соответственно, растворенных в дистиллированной воде. Растворы тестируемых образцов вводили внутрижелудочно в объеме, аналогичном для чистого NIM. Эксперимент продолжался 14 дней. На 15-е сутки животных декапитировали, кровь собирали для получения сыворотки (центрифугирование 3000 g, 15 мин). Печень фиксировали в 10%-м формалине для последующего гистологического анализа.

Дозировка тестируемых образцов была выбрана исходя из результатов предварительных экспериментов. Гепатотоксический эффект NIM

наблюдали при дозе 600 мг/кг. Дозировка композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA подобрана на основании данных фармакокинетики: пероральное введение чистого NIM в дозе 600 мг/кг фармакокинетически соответствует 1650 мг/кг композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA (150 мг NIM/1500 мг Na<sub>2</sub>GA).

Печень после фиксирования в 10%-м нейтральном забуференном формалине в течение 7 суток проводили через стандартную дегидратацию в возрастающих концентрациях этанола и ксилола. Все образцы заливали в парафин на рабочей станции AP 280 с использованием Histoplast (Thermo Fisher Scientific, США) с температурой плавления 58 °С. Ткани нарезают толщиной 4,5 мкм на ротационном микротоме NM 335E с одноразовыми сменными лезвиями. Срезы окрашивали периодической кислотой Шиффа, гематоксилином и эозином, оранжевым G и исследовали под световым микроскопом при увеличении в 100–200 раз.

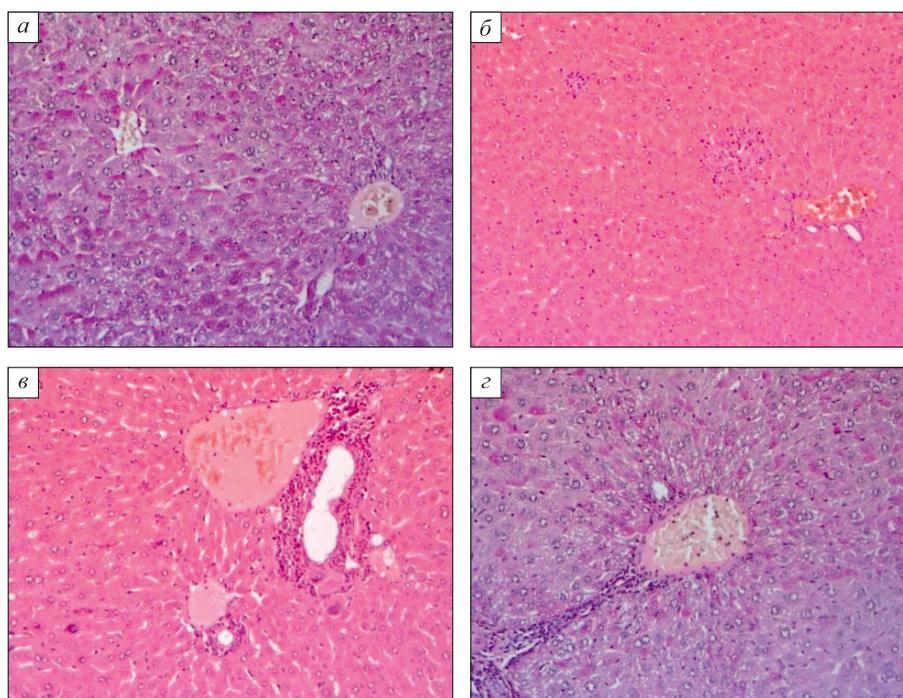
Данные представлены как среднее арифметическое ± ошибка среднего. Различия между группами оценивали с помощью U-критерия Манна –

Уитни, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

### Гистология печени

Гистологическая картина токсического поражения печени мышей при введении NIM в чистом виде в дозе 600 мг/кг (рис. 1) соответствует описанной для клинических случаев [9, 18–21]. У всех животных наблюдались дистрофические и выраженные некротические поражения гепатоцитов перипортальных зон, венозное полнокровие. В гепатоцитах отмечалось перинуклеарное опустошение цитоплазмы и появление в ней вакуолей неправильной формы (рис. 1, а). Некрозы гепатоцитов мелкоочаговые и более крупные подкапсульные, инфильтрированы мононуклеарными лимфоцитами (рис. 1, б). На фоне полнокровия в синусоидах отмечалось большое количество клеточных форм: от полинуклеарных лейкоцитов до крупных мононуклеарных округлой формы клеток. Наблюдалась выраженная лейко-

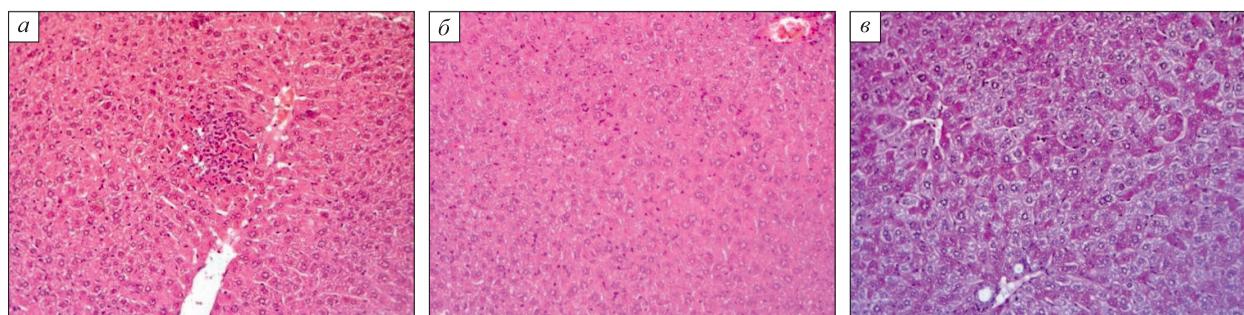


**Рис. 1.** Печень мыши, получавшей чистый NIM в дозе 600 мг/кг.

а – дистрофические изменения гепатоцитов перипортальных зон, окраска ШИК – гематоксилин – оранжевый G, ув. ×200; б – очаги некрозов гепатоцитов, инфильтрированные мононуклеарными клетками, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200; в – лейкоцитарная инфильтрация портального тракта, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200; г – портопортальный фиброз, окраска ШИК – гематоксилин – оранжевый G, ув. ×200

**Fig. 1.** Liver of mice treated with pure NIM at a dose of 600 mg/kg.

а – dystrophic changes in hepatocytes of periportal zones, staining PAS – hematoxylin – orange G, magnification ×200; б – foci of necrosis of hepatocytes, infiltrated by mononuclear cells, staining with hematoxylin and eosin, magnification ×200; в – leukocyte infiltration of the portal tract, staining with hematoxylin and eosin, magnification ×200; г – portoportal fibrosis, staining PAS – hematoxylin – orange G, magnification ×200



**Рис. 2.** Печень мыши, получавшей физическую смесь NIM/Na2GA в дозе 1650 мг/кг (а – очаг некроза гепатоцитов, инфильтрированный мононуклеарными клетками, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 200$ ) и механохимическую композицию NIM/Na2GA в дозе 1650 мг/кг (б – незначительное венозное полнокровие, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 200$ ; в – гликоген в гепатоцитах, окраска ШИК – гематоксин – оранжевый G, ув.  $\times 200$ )

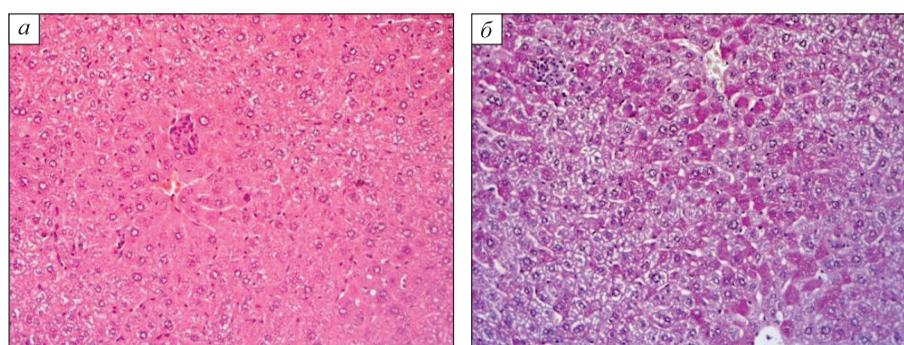
**Fig. 2.** Liver of mouse treated with NIM/Na2GA physical mixture at 1650 mg/kg (a – a focus of hepatocyte necrosis infiltrated with mononuclear cells tract, staining with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 200$ ) and with NIM/Na2GA mechanochemical composition at a dose of 1650 mg/kg (б – slight venous congestion, staining with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 200$ ; в – glycogen in hepatocytes, staining PAS – hematoxylin – orange G, magnification  $\times 200$ )

цитарная инфильтрация портальных трактов, а также начальные признаки фиброзных изменений перипортальных зон (рис. 1, в, г).

У мышей, получавших физическую смесь NIM/Na<sub>2</sub>GA в дозе 1650 мг/кг, выявлены патологические изменения в печени, идентичные обнаруживаемым у животных, получавших чистый NIM (рис. 2, а). В то же время после двухнедельного введения механохимической композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA в дозе 1650 мг/кг у животных не наблюдалось токсического поражения печени (рис. 2, б, в).

Морфологическая картина соответствовала таковой в контрольной группе животных, получавших воду (рис. 3). Архитектоника печени со-

хранена, дистрофических и некротических изменений не обнаружено. В синусоидах выявлялись купферовские клетки с признаками повышенной активности и большое количество моноцитоподобных клеток. Признаков венозного полнокровия не наблюдалось. У контрольных мышей архитектура печени сохранена, желчные капилляры, вены и артерии имели типичное строение. У всех животных выявлялись в паренхиме единичные мелкие очаги некрозов гепатоцитов (2–3 клетки), инфильтрированные мононуклеарными клетками (моноцитами и макрофагами) (рис. 3, а). Выраженных дистрофических изменений в гепатоцитах не обнаружено, отмечалась мозаичная картина распределения гликогена в

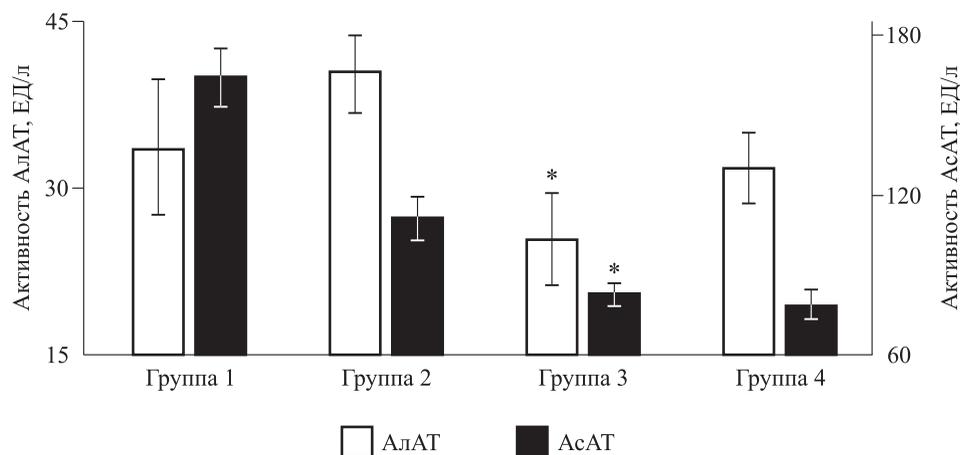


**Рис. 3.** Печень контрольной мыши, получавшей воду.

а – мелкий очаг некроза гепатоцитов (2–3 клетки), инфильтрированный мононуклеарными клетками, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 200$ ; б – мелкий очаг некроза гепатоцитов, инфильтрированный мононуклеарными клетками, окраска ШИК – гематоксин – оранжевый G, ув.  $\times 200$

**Fig. 3.** Liver of a water-fed control mouse.

а – a small focus of necrosis of hepatocytes (2–3 cells), infiltrated by mononuclear cells, staining with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 200$ ; б – a small focus of hepatocyte necrosis, infiltrated by mononuclear cells, a mosaic picture of the location of glycogen, staining PAS – hematoxylin – orange G, magnification  $\times 200$ )



**Рис. 4.** Активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови мышей исследуемых групп.

\* – отличие от величины соответствующего показателя животных, получавших чистый NIM, статистически значимо при  $p < 0,05$ .

**Fig. 4.** Activity of liver transaminases in the blood serum of mice of the studied groups.

\* – the difference from the value of the corresponding indicator of animals treated with pure NIM is statistically significant at  $p < 0.05$

клетках по зонам. Гликоген выявлялся в этих гепатоцитах в виде пылевидной зернистости (рис. 3, б). В синусоидах определялись купферовские клетки без признаков повышенной активности и единичные мононуклеарные лейкоциты.

#### Печеночные трансаминазы

Установлено, что механохимическая композиция NIM/Na<sub>2</sub>GA статистически значимо снижает активность АлАТ (более чем в 1,5 раза) и АсАТ (в 1,3 раза) по сравнению с чистым NIM (рис. 4), что свидетельствует об уменьшении гепатотоксического действия NIM. При этом необходимо отметить, что контрольные животные демонстрируют высокий уровень АсАТ в сыворотке крови (см. рис. 4). Можно предположить, что это является проявлением феномена «макроэнзимов», в частности – макро-АсАТ, описанного в ряде клинических случаев [22–26]. В настоящее время не существует адекватного объяснения данного феномена, однако авторы отмечают, что он не связан ни с заболеваниями печени, ни с заболеваниями сердца.

Таким образом, результаты настоящей работы продемонстрировали гепатотоксическое действие NIM в чистом виде в дозе 600 мг/кг, при этом механохимическая композиция NIM/Na<sub>2</sub>GA в фармакокинетически эквивалентной дозе 1650 мг/кг (150 мг NIM/1500 мг Na<sub>2</sub>GA) не проявила подобного эффекта: наблюдали отсутствие морфологических признаков поражения печени и снижение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови мышей. Можно предположить, что уменьшение дозы NIM в твердой дисперсии в 4 раза нивелирует его побочное гепатотоксиче-

ское действие в отличие от NIM в чистом виде, а также от физической смеси, при этом композиция сохраняет высокую противовоспалительную активность, которая описана нами ранее [17].

#### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале практического применения механохимической композиции NIM/Na<sub>2</sub>GA с целью снижения побочных гепатотоксических эффектов NIM при сохранении композицией прямой фармакологической активности как НПВС.

#### Список литературы / References

- Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide 25 anni dopo. *Minerva Med.* 2010;101(4):285–293.
- Famaey J.P. *In vitro* and *in vivo* pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm. Res.* 1997;46:437–446. doi: 10.1007/s000110050221
- Nimesulid. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547948/>
- Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Нимесулид: 25 лет спустя. *PMЖ.* 2012;30:1527  
Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide 25 years later. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2012;30:1527. [In Russian].
- Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. *Справочник поликлинического врача.* 2013;5:40–45.  
Karateev A.E. Nimesulid: myths and reality. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Guide of Polyclinic Doctor.* 2013;5:40–45. [In Russian].

6. Регистр лекарственных средств России. Нимесулид (Nimesulidum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/nimesulid-1749>
- Register of Medicines of Russia. Nimesulide (Nimesulidum). Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/nimesulid-1749> [In Russian].
7. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J. Gastroenterol.* 2010;16(45):5651–5661. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651
8. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264
9. Bessone F., Hernandez N., Mendizabal M., Ridruejo E., Gualano G., Fassio E., Peralta M., Fainboim H., Anders M., Tanno H., ... Andrade R.J. Serious liver injury induced by nimesulide: an international collaborative study. *Arch. Toxicol.* 2021;95:1475–1487. doi: 10.1007/s00204-021-03000-8
10. Afzal M., Bhardwaj D.P., Khan R., Kazmi I., Saleem S., Al-Abbasi F.A., Anwar F. Antineoplastic influence of nimesulide in chemically induced hepatocellular carcinoma by inhibition of DNA synthesis. *Inflammopharmacology.* 2019;27:89–98. doi: 10.1007/s10787-018-0481-1
11. Tsujimoto S., Kishina M., Koda M., Yamamoto Y., Tanaka K., Harada Y., Yoshida A., Hisatome I. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Int. J. Mol. Med.* 2016;38:721–728. doi: 10.3892/ijmm.2016.2674
12. Manocha S., Lal D., Venkataraman S. Administration of H<sub>2</sub> blockers in NSAID induced gastropathy in rats: effect on histopathological changes in gastric, hepatic and renal tissues. *Arg. Gastroenterol.* 2016;53(1):36–43. doi: 10.1590/S0004-28032016000100008
13. Zhou L., Pang X., Jiang J., Zhong D., Chen X. Nimesulide and 49-hydroxynimesulide as bile acid transporters inhibitors are contributory factors for drug-induced cholestasis. *Drug Metab. Dispos.* 2017;45:441–448. doi: 10.1124/dmd.116.074104
14. Singh B.K., Tripathi M., Chaudhari B.P., Pandey P.K., Kakkar P. Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS One.* 2012;7(4):e34200. doi: 10.1371/journal.pone.0034200
15. Pereira C.M.C., Dias G.J. Jr, Lima J.V.N., Lemos S.I.A., Rodrigues L.R., Ferreira J.S., Araújo A.S.M.L., Oliveira J.C., Monteiro C.E., Franco Á.X., ... Barbosa A.L.R. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma participates in nimesulide-induced hepatic damage. *J. Pharm. Pharmacol.* 2021;73(4):496–504. doi: 10.1093/jpp/rgaa049
16. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Поляков Н.Э., Ляхов Н.З. Супрамолекулярные системы доставки лекарственных веществ на основе водорастворимых растительных метаболитов. Физико-химические, фармакологические свойства и особенности механохимического получения. *Химия в интересах устойчив. развития.* 2019;3:233–244. doi: 10.15372/KhUR2019129
- Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Polyakov N.E., Lyakhov N.Z. Supramolecular systems for the delivery of the molecules of medicinal substances based on water-soluble plant metabolites. Physicochemical, pharmacological properties and the features of mechanochemical preparation. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya = Chemistry for Sustainable Development.* 2019;27(3):206–216. [In Russian]. doi: 10.15372/CSD2019129
17. Wei W., Evseenko V.I., Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Polyakov N.E., Dushkin A.V., Xu W., Min L., Su W. Solubility, permeability, anti-inflammatory action and in vivo pharmacokinetic properties of several mechanochemically obtained pharmaceutical solid dispersions of nimesulide. *Molecules.* 2021;26(6):1531. doi: 10.3390/molecules26061513
18. van Steenberg W., Peeters P., de Bondt J., Staessen D., Büscher H., Laporta T., Roskams T., Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J. Hepatol.* 1998;29:135–141. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80188-8
19. Schattner A., Sokolovskaya N., Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *J. Intern. Med.* 2000;247:153–155. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00612.x
20. Stadlmann S., Zoller H., Vogel W., Offner F.A. COX-2 inhibitor (nimesulide) induced acute liver failure. *Virchows Arch.* 2002;440:553–555. doi: 10.1007/s00428-002-0612-2
21. Tan H.H., Ong W.M.C., Lai S.H., Chow W.C. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med. J.* 2007;48(6):582–585.
22. Маврутенков В.В., Маврутенкова Т.В. Феномен повышения активности аспартаттрансаминазы в плазме крови (макро-AST) у практически здоровых людей. *Клин. лаб. диагност.* 2013;6:54–56.
- Mavrutenkov V.V., Mavrutenkova T.V. The phenomenon of increasing of activity of aspartate transaminase in blood plasma (“macro-AST”) in healthy persons. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2013;6:54–56. [In Russian].
23. Rubin A.S., Sass D.A., Stickle D.F. Distribution of serum concentrations reported for macroenzyme aspartate aminotransferase (macro-AST). *Pract. Lab. Med.* 2017;8:65–69. doi: 10.1016/j.plabm.2017.05.003
24. Lorubbio M., Ognibene A., Salvadori B., Fanelli A., Laffi G. Macro-aspartate aminotransferase in a

healthy woman. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020;26:378–381. doi: 10.3350/cmh.2020.0069

25. Mingju H., Minyu W., Xiaoxiao G., Sumei L., Jianping M., Wanshan M. Macro-aspartate aminotransferase syndrome: a case report. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(4):e96–e99. doi: 10.1515/cclm-2019-0618

26. Силивончик Н.Н., Ледник А.И., Левчук О.П., Плотникова Л.И. Макро-аспартатаминотрансфе-

паза. *Гепатол. и гастроэнтерол.* 2021;5(1):25–29. doi:10.25298/2616-5546-2021-5-1-25-29

Silivonchik N.N., Lednik A.I., Levchuk O.P., Plotnikova L.I. Macro-aspartate aminotransferase. *Gepatologiya i gastroenterologiya = Hepatology and Gastroenterology.* 2021;5(1):25–29. [In Russian]. doi:10.25298/2616-5546-2021-5-1-25-29

#### Сведения об авторах:

**Екатерина Сергеевна Петрова**, к.т.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: ekamo9@yandex.ru

**Наталья Анатольевна Жукова**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8496-0230, e-mail: nazhukova.1958@yandex.ru

**Вероника Ивановна Евсеенко**, к.х.н., ORCID: 0000-0002-0686-3099, e-mail: evseenkov@inbox.ru

**Михаил Владимирович Хвостов**, д.б.н., ORCID: 0000-0002-5906-4223, e-mail: khvostov@nioch.nsc.ru

**Юлия Владимировна Мешкова**, ORCID: 0000-0002-5935-2540, e-mail: meshkova\_29@mail.ru

**Татьяна Генриховна Толстикова**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

**Александр Валерьевич Душкин**, д.х.н., ORCID: 0000-0003-0269-4651, e-mail: avd@ngs.ru

#### Information about the authors:

**Ekaterina S. Petrova**, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: ekamo9@yandex.ru

**Natalya A. Zhukova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8496-0230, e-mail: nazhukova.1958@yandex.ru

**Veronika I. Evseenko**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-0686-3099, e-mail: evseenkov@inbox.ru

**Mikhail V. Khvostov**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5906-4223, e-mail: khvostov@nioch.nsc.ru

**Iuliya V. Meshkova**, ORCID: 0000-0002-5935-2540, e-mail: meshkova\_29@mail.ru

**Tatyana G. Tolstikova**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958,

e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

**Alexandr V. Dushkin**, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-0269-4651, e-mail: avd@ngs.ru

Поступила в редакцию 21.10.2022

Принята к публикации 02.12.2022

Received 21.10.2022

Accepted 02.12.2022