

# Polekowe uszkodzenia wątroby (DILI) – mechanizmy i diagnostyka

Marta Małysz<sup>1</sup>, Aleksandra Więcek<sup>1</sup>, Małgorzata Piechaczek<sup>1</sup>, Lucyna Beata Pomierny-Chamiolo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wydział Farmaceutyczny, Toksykologiczne Koło Naukowe, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup>Wydział Farmaceutyczny Katedra Toksykologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Drug-induced liver injury (DILI) – mechanisms and diagnostic

The drug-induced liver injury (DILI) is one of the leading causes of the liver disease in developed countries. These injuries may be the result of constant drug hepatotoxicity or idiosyncrasy associated with the drug or its metabolite. The constant hepatotoxicity of a drug is related to its mechanism of action, so it is predictable and dose-dependent (the classic example that causes the greatest amount of the liver damage in Western countries is paracetamol). Idiosyncratic reactions are difficult to predict and occur rarely, which makes them very harmful. As the liver is not only an important gland in the digestive system, but also one of the most important organs for the body, its damage causes a large number of complications with often very serious consequences. The diagnosis of the drug-induced liver injury is independent of the cause of the liver injury and is based on a relatively small number of available laboratory tests. Currently, the “gold standard” in predicting severe drug-induced liver injury is Hy’s law, that is, comparing ALT activity and bilirubin concentration in the presence of a jaundice. Improving the detection efficiency of DILI is necessary both for the safety of patients at a risk of the liver injury and for the development of methods for assessing potential hepatotoxicity of drugs during the research phase. Among the new potential DILI biomarkers we can distinguish glutamate dehydrogenase, HMGB1 protein (High-Mobility Group Box-1) as well as keratin-18 (K18) and microRNA-122 (miR-122). Despite the growing awareness of the toxicity of certain drugs, the drug-induced liver injury is still a very serious problem in the Western world. This demonstrates the need to continuously educate people about the possible side effects of their medications and dietary supplements. An accurate diagnosis of DILI requires establishing a causal relationship with the suspected factor and excluding other possible causes of the liver damage. Administration of drugs causing idiosyncratic liver damage should take place under the strict control of the liver markers so as to react as quickly as possible in the event of an idiosyncratic reaction. Further research on new biomarkers is needed, so that their potential introduction as the DILI diagnostic standard is supported by the best scientific evidence and allows for a reliable diagnosis.

**Keywords:** liver injury, biomarker, hepatotoxicity, DILI, idiosyncrasy.

© Farm Pol, 2022, 78 (8): 460–468

## Adres do korespondencji

Lucyna Beata Pomierny-Chamiolo,  
Wydział Farmaceutyczny Katedra  
Toksykologii, Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum, ul. Medyczna 9,  
30-688 Kraków, Polska;  
e-mail: lucyna.pomierny-chamiolo@uj.edu.pl

## Źródła finansowania

Fundusze statutowe Katedry Toksykologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu  
Jagiellońskiego nr N42/DBS/000315

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.08.26


Zaakceptowano: 2022.10.04

Opublikowano on-line: 2022.10.27

## DOI

10.32383/farmpol/155155


## ORCID

Marta Małysz –  0000-0001-7500-6114

Aleksandra Więcek –  0000-0002-8144-6455

Małgorzata Piechaczek –  0000-0002-3792-0623

Lucyna Beata Pomierny-Chamiolo

–  0000-0002-8308-8030

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,  
na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Wstęp

Wątroba stanowi nie tylko istotny gruczoł układu pokarmowego, lecz wręcz jeden z najważniejszych narządów dla całego organizmu, spełniający wiele krytycznych ról, koniecznych dla jego prawidłowego funkcjonowania. Jest ona umiejscowiona w górnej części jamy brzusznej, pod prawym żebrzem. Styka się z jelitami oraz żołądkiem, a od góry graniczy z przeponą. U osoby dorosłej wątroba waży średnio ok. 1500 g. Składa się z czterech płatów: prawego, lewego, czworobocznego i ogoniastego. Około 65% masy wątroby stanowią komórki miąższowe (hepatocyty), a pozostałe 35% to komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, m.in. komórki Browicza-Kupffera (odpowiedzialne za fagocytozę składników bakteryjnych), komórki dołkowe (o aktywności przeciwnowotworowej), komórki Ito (magazynujące tłuszcz i witaminę A). Funkcje wątroby można umownie podzielić na filtracyjną, magazynującą, detoksykacyjną oraz metaboliczną, aczkolwiek wszystkie funkcje wzajemnie się uzupełniają [1].

Wątroba jest miejscem przemian oraz magazynowania większości niezbędnych dla organizmu składników, takich jak węglowodany, tłuszcze, białka, witaminy oraz pochodne hemu. Odgrywa również ważną rolę dla układu immunologicznego, ponieważ jest miejscem intensywnej fagocytozy. Pełnienie funkcji filtracyjnej umożliwia wątrobie unaczynienie wrotne, kierujące do niej krew czynnościową (z jelit, śledziony oraz żołądka). Wątroba oczyszcza krew z zaabsorbowanych toksyn, leków, mocznika oraz innych szkodliwych produktów przemiany materii. Odfiltrowane ksenobiotyki oraz szkodliwe produkty przemiany materii podlegają biotransformacji w wątrobie do form umożliwiających ich wydalanie, co stanowi funkcję detoksykacyjną wątroby. Endogenne, uboczne produkty przemiany materii ulegają przekształceniu, np. w cyklu mocznikowym Krebsa. Amoniak zostaje przekształcony w mocznik, a następnie ulega eliminacji drogą nerkową lub żółciową. Ksenobiotyki, czyli substancje egzogenne (np. alkohol, nikotyna, leki, związki toksyczne) podlegają biotransformacji w dwóch fazach – funkcjonalizacji oraz sprzęgania [1, 2].

Funkcja detoksykacyjna, realizowana jako biotransformacja ksenobiotyków, ma kluczowe znaczenie dla zachowania homeostazy organizmu. Każda substancja, która nie zostanie przez organizm wykorzystana, jest z niego jak najszybciej wydalona. Umożliwia to dwufazowy metabolizm ksenobiotyków. I faza (faza funkcjonalizacji) obejmuje zespół przemian mających na celu

zwiększenie hydrofilności leku oraz utworzenie grup funkcyjnych, niezbędnych w II fazie biotransformacji. Najważniejszą reakcją fazy funkcjonalizacji jest bez wątpienia reakcja utleniania, zachodząca w przeważającej części pod wpływem enzymów z rodziny cytochromu p-450, wśród których możemy wyróżnić izoformy CYP1, CYP2, CYP3, CYP4. Najczęściej występujące izoformy to: CYP3A4 (około 30% wszystkich izoform, odpowiedzialny za metabolizm większości leków), CYP1A2 (13%, biorący udział w N-hydroksylacji amin aromatycznych), CYP2E1 (7%), CYP2A6 (4%). Pozostałymi istotnymi enzymami są monoooksygenazy flawinowe (FMO), monoaminooksydazy (MAO) oraz dehydrogenaza alkoholowa (ADH). Pozostałymi reakcjami, o mniejszym znaczeniu, zaliczanymi do tej fazy są redukcja (z udziałem enzymów, takich jak reduktaza NADPH cytochromu P450, NADPH oksydoreduktaza chinonu oraz nitroreduktaza) i hydroliza (z udziałem hydrolaz, esteraz i amidaz). W tej fazie może następować również bioaktywacja (aktywacja metaboliczna) związków do związków aktywnych farmakologicznie (proleki) lub do substancji wykazujących działanie toksyczne. Większość toksycznych metabolitów powstaje w reakcji I fazy [1, 3].

II faza (faza sprzęgania) polega na łączeniu ksenobiotyku, z wykorzystaniem wytworzonych w I fazie grup funkcyjnych, z dużą polarną cząsteczką, która ma znacząco zwiększyć hydrofilność związku, np. kwasem glukuronowym, resztami kwasu siarkowego, glutationem, aminokwasami (glicyna, L-glutamina), kwasem glutaminowym lub tauryną. W tej fazie następują również reakcje acetylacji i metylacji. Efektem II fazy najczęściej jest bioinaktywacja związku (deaktywacja metaboliczna), choć opisano nieliczne aktywne farmakologicznie metabolity II fazy, np. 6-glukuronid morfiny, natomiast potencjał toksyczny mogą wykazywać pochodne acylowe i metylowe [1, 3].

Wątroba spełnia wiele krytycznych ról w organizmie, dlatego jej uszkodzenie jest przyczyną wielu jednostek chorobowych, czasem o bardzo poważnych konsekwencjach. Współcześnie choroby wątroby stanowią duży problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że około 29 milionów ludzi w Europie i 30 milionów w Ameryce cierpi na przewlekłe choroby wątroby. W krajach rozwiniętych najczęstszą przyczyną marskości wątroby jest alkohol [4].

Ze względu na to, że wątroba jest narządem bardzo aktywnym metabolicznie, jedną z przyczyn jej dysfunkcji jest uszkodzenie pod wpływem leków oraz ich metabolitów, a także suplementów diety i preparatów ziołowych. Cechą wspólną takich uszkodzeń jest przyczyna, czyli lek, co

umożliwia ich określenie jako polekowe uszkodzenie wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI). Według United States Acute Liver Failure Study Group, DILI odpowiada za ponad 50% ostrej niewydolności wątroby, w tym hepatotoksyczność spowodowana przedawkowaniem paracetamolu stanowi aż 39%. Pozostałe 13% stanowi idiosynkratyczne uszkodzenie wątroby wywołane przez inne leki [5]. Uszkodzenia wątroby możemy podzielić na: mięszkowe, cholestatyczne (związane z utrudnionym odpływem żółci) lub mieszane. Wśród towarzyszących DILI zaburzeń biochemicznych najbardziej charakterystycznym, choć niespecyficznym, wykładnikiem uszkodzenia mięszku wątroby jest wzrost aktywności aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) oraz fosfatazy alkalicznej (ALP), zaś wykładnikiem uszkodzenia czynności wątroby jest wzrost poziomu całkowitej i skoniugowanej bilirubiny [6].

### Patofizjologiczne mechanizmy uszkodzenia wątroby wywołanego lekami

Do wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby predysponują czynniki genetyczne, płeć żeńska, stan odżywienia oraz polipragmatyzja, czyli ekspozycja na kilka leków równocześnie. Znaczenie mają również współwystępujące choroby wątroby [7, 8]. Podział czynników ryzyka DILI z podziałem na pochodzenie przedstawiono w tabeli 1. Częstość występowania polekowych uszkodzeń wątroby wynosi od 1 na 1000 do 1 na 100 000 chorych [6, 9].

Patogeneza DILI charakteryzuje się dużym skomplikowaniem i nie została jeszcze w pełni poznana. Różne leki lub/i ich toksyczne metabolity mogą bezpośrednio oddziaływać na komórki wątroby, a także wywoływać stany zapalne, stres oksydacyjny i uszkodzenia mitochondriów [11, 12]. Lek może wywołać uszkodzenie komórek wątroby poprzez różne szlaki molekularne, w tym bezpośrednią toksyczność wątrobową lub poprzez

odpowieź immunologiczną. W związku z tym istnieje możliwość wyróżnienia różnych patomechanizmów DILI, takich jak:

- indukcja stresu oksydacyjnego w wątrobie (spożywanie alkoholu, zbyt duża podaż żelaza czy narażenie na niektóre ksenobiotyki), powodująca generację dużej ilości wolnych rodników, które aktywują komórki Kupffera [13, 14];
- dysfunkcja mitochondriów;
- zakłócenie procesu transkrypcji;
- tworzenie adduktów (powstawanie wiązań kowalencyjnych), co powoduje utratę funkcji i/lub reakcje autoimmunologiczne;
- zahamowanie transportu wątrobowego;
- indukcja/inhibicja enzymów metabolizujących leki;
- reakcje idiosynkratyczne.

Wyróżnia się dwa główne mechanizmy wystąpienia DILI:

- stała hepatotoksyczność leku, zależna od dawki, stosunkowo częsta i możliwa do przewidzenia. Obraz kliniczny uszkodzenia wątroby jest zwykle charakterystyczny, a czas pomiędzy przyjęciem leku a wystąpieniem objawów krótki (godziny-dni). Uszkodzenie hepatocytów następuje na skutek działania samego leku lub jego metabolitu. Stała hepatotoksyczność charakteryzuje się powtarzalnością występowania u zwierząt. Ponadto, wpływ na nią mają czynniki środowiskowe oraz genetyczne [8, 15];
- idiosynkrazja, czyli reakcja pseudoalergiczna, na drodze nieimmunologicznego uwalniania mediatorów. Objawia się nieproporcjonalną reakcją organizmu na związek chemiczny, lek lub jego metabolit. Jest nieprzewidywalna, zdarza się rzadko, bez wyraźnego związku z dawką leku i bez udowodnionej powtarzalności w testach na zwierzętach. Jej przebieg przypomina reakcję alergiczną, ale w przeciwieństwie do reakcji alergicznych może wystąpić już po pierwszym kontakcie z substancją. Niemal każdy lek może być przyczyną idiosynkratycznego uszkodzenia wątroby, a czas

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka wystąpienia DILI, z podziałem na pochodzenie [6, 10].

**Table 1.** DILI risk factors divided by origin [6, 10].

Czynniki ryzyka DILI		
Osobnicze	Środowiskowe	Związane z lekiem
Starszy wiek	Przebyte wcześniejsze infekcje	Wysokość dziennej lub jednorazowej dawki
Ciąża	Palenie papierosów, narażenie na zanieczyszczenie powietrza	Nadwrażliwość krzyżowa
Skrajne niedożywienie	Nadużywanie alkoholu, narkotyków	Farmakokinetyka leku
Choroby metaboliczne: cukrzyca, otyłość		Interakcje międzylekowe, politerapia, polipragmatyzja
Zarażenie HBS, HCV, HIV		Efekty mitochondrialne
Predyspozycje genetyczne		
Wcześniejsze uszkodzenia wątroby		

pomiędzy przyjęciem leku a wystąpieniem objawów jest długi i wynosi nawet kilka miesięcy [16].

Zaobserwowano, że leki będące substratami enzymów CYP450 mają większe prawdopodobieństwo wywołania DILI w sposób niezależny od dawki, podczas gdy leki będące inhibitorami CYP450 mają większe prawdopodobieństwo wywołania DILI tylko wtedy, gdy są podawane w wysokich dziennych dawkach [17]. Ekspresja CYP450 jest zależna od polimorfizmów genetycznych, rodzaju ksenobiotyków, cytokin i hormonów. Osoby, u których dany izoenzym jest nieaktywny określa się jako wolno metabolizujące lek, zaś gdy aktywność izoenzymu jest obniżona, średnio szybko metabolizujące. U osób z obu tych grup występuje większe ryzyko wystąpienia toksycznego działania leku. Wpływ na ekspresję izoenzymów cytochromu P450 mają także płeć i wiek. I tak, u mężczyzn zachodzi szybszy metabolizm leków niż u kobiet, zaś u noworodków i osób starszych stwierdzono niższą aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby. Izoforma cytochromu CYP3A4 u większości osób jest najszerzej reprezentowana w wątrobie oraz odpowiada za metabolizm ponad 50% wszystkich stosowanych klinicznie leków [18]. Porównanie hepatotoksyczności stałej oraz idiosynkrazji przedstawiono w tabeli 2, zaś leki będące najczęściej przyczyną DILI – w tabeli 3.

**Tabela 2.** Porównanie podtypów DILI [15].

**Table 2.** The comparison of DILI subtypes [15].

Porównanie podtypów DILI	
Stać	Idiosynkratyczna
Wpływa na wszystkie organizmy w charakterystycznej dawce	Występuje tylko u niektórych organizmów
Wyraźnie związana z dawką	Niejasne powiązanie z dawką
Przewidywany okres utajony po ekspozycji na lek	Zmienny okres utajony/zmienny początek działania po ekspozycji na lek
Charakterystyczne zmiany w wątrobie	Zmienne zmiany patologiczne wątroby
Powtarzalne w rutynowych testach na zwierzętach	Niepowtarzalne w rutynowych testach na zwierzętach

**Tabela 3.** Leki wywołujące uszkodzenia wątroby [19].

**Table 3.** Drugs that cause liver damage [19].

Stać hepatotoksyczność leku – efekt bezpośredni	Zjawisko idiosynkrazji
Acetaminofen	Amoksylicyna z kwasem klawulanowym
Amiodaron	Wenlafleksyna
Sterydy anaboliczne	Trazodon
Cyklosporyna	Klozapina
Kwas walproinowy	Allopurinol
Heparyna	Amiodaron
Kwas nikotynowy	Diklofenak
Statyny	Disulfiram
Takryna	
Cytostatyki	

## Wybrane leki mogące wywołać DILI

### Uszkodzenie spowodowane paracetamolem

Acetaminofen jest jednym z najpopularniejszych leków na świecie, używanym jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Jest on bezpieczny w dawkach terapeutycznych, jednak z uwagi na szerokie wykorzystanie oraz przeświadczenie społeczeństwa o jego bezpieczeństwie często dochodzi do przypadków przedawkowania, co czyni go substancją najczęściej powodującą poważne uszkodzenia wątroby mieszkańców krajów rozwiniętych.

Paracetamol przyjmowany w dawkach terapeutycznych jest metabolizowany głównie przez enzymy urydyno-5'-difosforano-glukuronotransferazę (UGT) oraz sulfotransferazę (SULT), które przekształcają go w nietoksyczne metabolity, wydalone następnie z moczem. Pozostały acetaminofen (około 5–9%) jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 (głównie CYP2E1) do wysoce reaktywnego metabolitu pośredniego N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI). NAPQI ulega sprzężeniu z glutationem (GSH), a wydalenie w tej postaci umożliwia detoksykację. W sytuacji, gdy paracetamol osiąga zbyt wysokie stężenie w organizmie, dochodzi do wysycenia enzymów UGT i SULT, co powoduje wzrost metabolizmu acetaminofenu.

przy udziale cytochromu P450. W następstwie dochodzi do niedoboru glutationu, z powodu zbyt wolnej resyntezy w organizmie. Niesprzęgnięty NAPQI wiąże się kowalencyjnie z grupami sulfhydrylowymi białek komórkowych, a zwłaszcza białek mitochondrialnych [20]. Powoduje to mitochondrialny stres oksydacyjny, co ostatecznie prowadzi do martwicy hepatocytów.

Głównymi celami NAPQI są białka mitochondrialne, jednak metabolit ten ingeruje również w kompleks I/II mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, powodując wyciek elektronów i tworząc w ten sposób rodniki ponadtlenkowe [21]. Wytworzone rodniki ulegają detoksykacji przy udziale GSH lub enzymów antyoksydacyjnych w hepatocytach, takich jak katalaza, peroksydaza glutationowa (GPx) i peroksyredoksyna (Prx) [22]. Wolne rodniki powodują dysfunkcję mitochondriów, stres oksydacyjny i śmierć komórek. Dysfunkcja i śmierć hepatocytów prowadzą do dalszej stymulacji komórek zapalnych.

**Hepatotoksyczność wywołana lekami przeciwpsychotycznymi i antydepresyjnymi**

Biotransformacja leków psychotropowych i antydepresyjnych zachodzi głównie w wątrobie, gdzie są metabolizowane przez izoformy cytochromu P450 (głównie CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 i 2D6). Antydepresanty charakteryzują się właściwościami lipofilnymi, które umożliwiają im przenikanie przez błony komórkowe. Podlegają intensywnemu metabolizmowi

w wątrobie i wykazują efekt pierwszego przejścia. Prowadzi to do zmiennej biodostępności leku.

W przypadku leków antypsychotycznych, związek między dawką a działaniem leku różni się znacznie między pacjentami, głównie ze względu na różnice farmakokinetyczne. Wpływ na to mają wiek, zmiany w efekcie pierwszego przejścia oraz indukcja/hamowanie układu metabolicznego [5]. Większość leków przeciwpsychotycznych również cechuje się wysoką lipofilnością warunkującą swobodne przemieszczanie się poprzez błony lipidowe. Po podaniu doustnym neuroleptyki są łatwo wchłaniane do organizmu, aczkolwiek jednoczesne leczenie innymi lekami będącymi inhibitorami lub induktozami szlaków metabolizmu odpowiednich enzymów CYP, może wpływać na ich farmakokinetykę. Tak samo neuroleptyki i antydepresanty również mogą być inhibitorami poszczególnych enzymów CYP450, więc mogą wpływać na zwiększenie stężenia innych jednocześnie podawanych leków [23].

Wymienione w tabeli 4 leki mogą powodować hepatotoksyczność nawet w dawkach terapeutycznych. Najbardziej narażone na hepatotoksyczne działanie neuroleptyków oraz antydepresantów są osoby, które poza wymienionymi substancjami stosują również inne leki również metabolizowane za udziałem CYP 450. Przy stosowaniu leków psychotropowych ważne jest monitorowanie stężenia enzymów wątrobowych od początku wprowadzenia terapii, aby możliwie szybko wykryć nowopowstałe uszkodzenia.

**Tabela 4.** Wybrane antydepresanty oraz neuroleptyki wraz z wywoływanymi przez nie DILI [24].

Skróty: SSRI –selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, SARI – inhibitory receptora serotoninowego oraz wychwyty zwrotnego serotoniny, SGA – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.

**Table 4.** Antidepressants and neuroleptics with the type of DILI induced by them [24].

Abbreviations: SSRI -selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI - serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, TLPD - tricyclic antidepressants (ang. TCA), SARI - Serotonin antagonist and reuptake inhibitor, SGA - Second generation antipsychotics.

Wybrane antydepresanty oraz neuroleptyki wraz z powodowanymi przez nie DILI			
Nazwa leku	Grupa	Mechanizm	Wpływ na wątrobę
Sertalina	SSRI	Immuno–alergiczny, immunologiczny	Prooksydacyjny, prozapalny
Wenflaksyna	SNRI	Reakcja idiosynkratyczna	Prozapalny
Amitrytylina	TLPD	Immuno–alergiczny	Prooksydacyjny, proapoptyczny
Trazodon	SARI	Reakcja idiosynkratyczna	-
Klozapina	SGA	Metaboliczna idiosynkrazja lub reakcja immuno–alergiczna	Prooksydacyjny, prozapalny
Risperidon	SGA	Reakcja immuno–alergiczna	Steatogeny, prooksydacyjny
Aripiprazol	SGA	Reakcja idiosynkratyczna, bezpośredni efekt toksyczny	Steatogeny

### **Hepatotoksyczne antybiotyki** **Amoksylicyna z kwasem** **klawulanowym**

Ekspozycja na amoksylicynę z kwasem klawulanowym (AC) powoduje częste idiosynkrazyczne polekowe uszkodzenie wątroby. Hiszpański rejestr przypadków DILI zidentyfikował AC jako najczęstszą przyczynę nieparacetamolu polekowego uszkodzenia wątroby [25]. Obraz kliniczno-patologiczny i przebieg AC-DILI są zmienne, ale powoduje on najczęściej cholestatyczne uszkodzenie wątroby. Głównymi objawami są zmęczenie, utrata apetytu czy świąd [26]. Żółtaczka jest typowa dla opisywanych w piśmiennictwie pacjentów z AC-DILI. Uszkodzenie wątroby przez amoksylicynę z kwasem klawulanowym może spowodować nawet konieczność przeszczepu wątroby bądź śmierci pacjenta, aczkolwiek większość chorych wraca do zdrowia [27].

### **Ceftriakson**

Po podaniu dożylnym może spowodować niewielką hepatotoksyczność, kamicę żółciową, a także przyczynić się do rozwoju cholestazy. Zwiększone dawki cefalosporyn niosą ze sobą ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, a u niektórych pacjentów mogą wywoływać ciężkie lub zagrażające życiu reakcje IgE-zależne [28].

### **Makrolidy**

W tej grupie znajdują się leki, takie jak np. erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna, azytromycyna. Wywołać one mogą cholestatyczne zapalenie wątroby, wymagające niekiedy hospitalizacji. Pochodne erytromycyny, tworzące nitrozoalkany powodują zapalenie wątroby, na drodze tworzenia połączeń z glutationem oraz z grupami -SH (tiolowymi) białek hepatocytów. Może to spowodować zmodyfikowanie antygenów komórek wątroby, które zostają rozpoznane jako obce. Mamy zatem do czynienia (u niektórych pacjentów) z immunoalergicznym typem klinicznego zapalenia wątroby [29].

### **Tetracykliny**

Tetracyklina, doksy cyklina, minocyklina mogą powodować ostre stłuszczenie wątroby bez martwicy, cholestazę oraz zapalenie wątroby (podczas stosowania dużych dawek dożylnych). Cięża, będąca sama w sobie przeciwskazaniem do stosowania tetracyklin, upośledzona czynność nerek, istniejąca wcześniej choroba wątroby, rozległa infekcja i wysokie dawki leku są czynnikami ryzyka hepatotoksycznego działania tetracyklin [30].

### **Diagnostyka i przewidywanie** **wystąpienia DILI**

Niezależnie od przyczyny polekowego uszkodzenia wątroby, diagnostyka bazuje na stosunkowo niewielkiej liczbie dostępnych testów laboratoryjnych. Ponadto, brak jest jednego markera charakterystycznego dla DILI, a stosowane markery nie są ani specyficzne, ani dostatecznie czułe, co stwarza trudności w diagnostyce i prowadzi do niewłaściwego przewidywania ryzyka wystąpienia efektu toksycznego u pacjentów, a także w całej populacji [21].

Diagnostyka DILI opiera się na wykluczeniu innych przyczyn dysfunkcji wątroby oraz na badaniu stężenia bilirubiny całkowitej i sprzężonej w surowicy, ocenie aktywności i stężenia enzymów: ALP, ALT i AST. Wzrost aktywności wymienionych enzymów może wskazywać na uszkodzenie hepatocytów, podczas gdy wzrost stężenia bilirubiny odzwierciedla osłabienie funkcji hepatocytów [9].

Problemem diagnostyki polekowego uszkodzenia wątroby jest fakt, że stosowane markery nie są specyficzne względem tego zaburzenia wątroby. Wzrost aktywności enzymu ALT, który jest głównym sygnałem do zdiagnozowania DILI, jest również obserwowany w wielu innych schorzeniach, takich jak nowotwory, wirusowe zapalenie wątroby czy alkoholowe stłuszczenie wątroby. Podwyższona aktywność aminotransferaz jest obserwowana również jako wynik uszkodzenia mięśnia sercowego czy ekstremalnie intensywnych ćwiczeń fizycznych. Z kolei zwiększone stężenie bilirubiny występuje również w nadczynności tarczycy czy schorzeniach kości.

Obecnie za „złoty standard” przewidywania poważnego polekowego uszkodzenia wątroby uważa się prawo Hy'a. Zakłada ono porównanie aktywności ALT (trzykrotnie powyżej normy) stężenie biliubiny w surowicy (dwukrotnie powyżej normy) przy jednocześnie występującej żółtaczce. Hy Zimmerman zaobserwował, że pacjenci cierpiący na żółtaczkę wywołaną DILI mają co najmniej 10% zagrożenie wystąpieniem ostrej niewydolności wątroby, bez względu na to, który lek spowodował uszkodzenie narządu [31]. Współcześnie potrzebne są jednak modyfikacje prawa Hy'a, które pozwalałyby szybciej i skuteczniej oceniać ryzyko uszkodzeń wątroby na skutek stosowania leków. Do tego mogą przyczynić się nowe biomarkery polekowego uszkodzenia wątroby.

### **Postępy – nowe markery DILI**

Poprawa skuteczności wykrywania DILI jest niezbędna zarówno ze względu na potrzebę

zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów narażonych na uszkodzenia wątroby, jak również w celu rozwoju metod, które służą do oceny potencjalnej hepatotoksyczności leku w fazie badań. Wśród nowych biomarkerów DILI wymienia się dehydrogenazę glutaminianową (GLDH), białko HMGB1 (ang. *High-Mobility Group Box-1*), keratynę-18 (K18) czy mikroRNA-122 (miR-122).

### **Dehydrogenaza glutaminianowa (GLDH)**

GLDH to enzym obecny w mitochondriach bogatych w matrix. Jest ona kluczowym enzymem uczestniczącym w utlenianiu aminokwasów. Obiecującym kandydatem na biomarker czyni go swoistość dla wątroby oraz fakt, że kodujący go gen został niemal niezmieniony na drodze ewolucji. Dehydrogenaza glutaminianowa stanowi wskaźnik przecieku zawartości mitochondriów do krążenia. Wyższe stężenia GLDH obecne są w obszarze aktywacji metabolicznej zrazika wątrobowego i w miejscu uszkodzenia tkanek, w przypadku hepatotoksyczności wywołanej przez paracetamol. Zastosowanie GLDH jako biomarkera DILI jest dobrze udokumentowane, a wstępne badania pozwalają sądzić, że jest czulsze oraz lepiej wskazujące na DILI niż enzymy cytozolowe [32].

Badania na szczurach poddanych wielokrotnym uszkodzeniom wątroby, wykazały, że wzrost aktywności GLDH był do 10-krotnie większy i 3-krotnie trwalszy niż wzrost ALT. Ponieważ GLDH jest zlokalizowany w macierzy mitochondrialnej oraz ze względu na jego stosunkowo duży rozmiar (330 kDa), uwalnianie GLDH do krążenia jest opóźnione podczas martwicy komórek wątroby w porównaniu z enzymami cytozolowymi, takimi jak aminotransferazy. Ta właściwość enzymu może być przyczyną jego większej swoistości, co może być to przydatne w stwierdzeniu martwicy hepatocytów. Zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych DILI oraz niewydolności wątroby, stwierdzono podwyższony poziom GLDH [33, 34].

Wykazano również, że do wzrostu GLDH we krwi dochodzi u zdrowych ochotników, którzy zostali poddani leczeniu heparynami i cholestyraminą (leczenie nie było powiązane z istotnym klinicznie uszkodzeniem wątroby) [35]. W związku z tym, pomiar samego GLDH może nie być wystarczający w oszacowaniu wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby przy jednoczesnym wzroście ALT.

### **High-Mobility Group Box-1 (HMGB1)**

Jest to białko wiążące chromatynę, biernie uwalniane przez komórki dotknięte martwicą. Działa jak cząsteczka wzorca molekularnego

związanego z uszkodzeniem (ang. *damage-associated molecular pattern*, DAMP), łącząc śmierć komórki z aktywacją odpowiedzi immunologicznej, poprzez celowanie w receptory Toll-podobne i receptor RAGE (ang. *Receptor for Advanced Glycation Endproducts*) [36]. HMGB1 jest również aktywnie wydzielany jako cytokina przez komórki wrodzonego układu odpornościowego w postaci hiperacetylowanej. Funkcja biologiczna HMGB1 jest wysoce zależna i regulowana przez potranslacyjne modyfikacje redoks trzech kluczowych reszt cysteinowych.

HMGB1 jest informacyjnym i wczesnym wskaźnikiem procesów śmierci komórek w surowicy w przedklinicznych modelach zatrucia paracetamolem. Poziomy całkowitego i acetylowanego HMGB1 w krążeniu wykazywały różne profile czasowe, które w mysich modelach toksyczności paracetamolu są skorelowane z początkiem martwicy i zapalenia. Poziomy całkowitego HMGB1 w surowicy silnie koreluje z aktywnością ALT i czasem protrombinowym, u pacjentów ze stwierdzonym ostrym uszkodzeniem wątroby po przedawkowaniu paracetamolu [37].

Potencjalna przydatność prognostyczna acetylowanego HMGB1 została również wykazana w klinicznym polekowym uszkodzeniu wątroby. U pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby po przedawkowaniu paracetamolu, podwyższenie poziomu acetylowanego HMGB1 wiąże się ze złym rokowaniem i wynikami. Podwyższenie poziomu HMGB1 w surowicy i wtórny wzrost acetylowanego HMGB1 zaobserwowano również podczas podawania heparyn zdrowym ochotnikom, co sugeruje, że same te pomiary mogą nie identyfikować w wiarygodny sposób potencjalnego poważnego urazu i wymagane są dalsze badania [35].

### **Keratyna-18 (K18)**

Jest pośrednim białkiem filamentu typu I, ulegającym ekspresji w komórkach nabłonkowych i jest odpowiedzialna za strukturę i integralność komórki. Rozszczepienie K18 za pośrednictwem kaspazy jest wczesnym zdarzeniem w przebudowie strukturalnej komórek w trakcie procesu apoptozy. W rozszczepienie zaangażowane są kaspazy 3, 7 i 9. Pełnej długości K18 jest uwalniany biernie, podczas nekrotycznej śmierci komórek, z kolei fragmentaryczny K18 jest uwalniany z apoptozą. Stosowanie testów immunologicznych skierowanych na rozpoznanie K18 rozszczepionego przez kaspazę (apoptoza) i pełnej długości K18 (martwica) zostało odnotowane klinicznie jako biomarkery do terapeutycznego monitorowania środków chemioterapeutycznych oraz do ilościowego oznaczania apoptozy w takich chorobach wątroby jak: niealkoholowe stłuszczeniowe

zapalenie wątroby i zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Dowiedziono również, że mutacje w K18 predysponują do ostrej niewydolności wątroby i hepatotoksyczności [38].

Badania wykazały, że K18 uwalniany zarówno w apoptozie, jak i martwicy jest wskaźnikiem w mysim modelu uszkodzenia wątroby wywołanym przez paracetamol i w indukowanym hepatyną uszkodzeniu komórek wątroby u człowieka. Istotność prognostyczna K18 została również wykazana w klinicznym DILI i ostrym uszkodzeniu wątroby. U pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby po przedawkowaniu paracetamolu, wzrost bezwzględnego poziomu martwiczy K18 wiąże się ze złym rokowaniem, a całkowity odsetek K18 przypisywany jest apoptozie jako związany z poprawą przeżycia. Dowiedziono także, że u pacjentów przyjętych na leczenie po przedawkowaniu paracetamolu, w pierwszej próbce krwi wskaźniki uszkodzenia wątroby pozostawały w normie, natomiast K18 i HMGB1 były znacząco podwyższone w grupie pacjentów, u których następnie wystąpiło uszkodzenie wątroby. Ponadto, wartości K18 i HMGB1 korelowały z największą aktywnością ALT zarejestrowaną po przyjęciu do szpitala. Oznaczanie markera K18 u pacjentów dałoby możliwość wcześniejszego przewidywania niekorzystnego przebiegu choroby [39]. Dane te pokazują, że nowe biomarkery są bardziej czułe niż obecnie stosowane wskaźniki DILI i mogą być stosowane do wspomagania leczenia i identyfikacji ryzyka uszkodzenia wątroby.

### **MikroRNA-122 (miR-122)**

MikroRNA to krótkie fragmenty niekodującego RNA o długości około 22–25 nukleotydów, służące głównie do negatywnej regulacji potranskrypcyjnej ekspresji genów. Krążące miRNA są stabilne i w poszukiwaniach nowych markerów wiąże się z nimi duże nadzieje. Wiele rodzajów miRNA wykazuje wysoki stopień specyficzności narządowej i konserwatywności międzygatunkowej, co czyni je atrakcyjnymi kandydatami jako transkrypcyjne biomarkery bezpieczeństwa [34].

miR-122 stanowi 75% całkowitej zawartości miRNA w wątrobie i wykazuje ekspresję wyłącznie w tym narządzie. Wykazano, że miR-122 jest biomarkerem indukowanej przez paracetamol ostrej niewydolności wątroby u myszy. Jest markerem bardziej czułym w odniesieniu do dawki i czasu niż ALT. Poprawę swoistości tkankowej miR-122 w porównaniu z ALT potwierdza obserwacja, że podwyższeniu ALT związanemu z uszkodzeniem mięśni nie towarzyszą współlistniejące podwyższenia w miR-122 [40]. Ponadto wykazano, że miR-122 stanowi bardziej czuły biomarker

hepatotoksyczności wywołanej paracetamolem u ludzi w porównaniu z obecnie stosowanymi parametrami diagnostycznymi. W badaniach zaobserwowano także, że u pacjentów z podwyższonym miR-122, zgłaszających się do szpitala z prawidłowym testem czynności wątroby, później rozwinęło się ostre uszkodzenie wątroby. miR-122 nie było natomiast podwyższone u osób, u których nie doszło do ostrego uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu leku. Dodatkowo miR-122 silnie korelował z maksymalnymi poziomami ALT [34]. Dalsze badania biomarkerów u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby są potrzebne w celu ustalenia, czy miR-122 może zapewnić dodatkową kliniczną wartość prognostyczną polekowego uszkodzenia wątroby [21].

### **Podsumowanie**

Wątroba stanowi główne miejsce działań niepożądanych leków ze względu na jej szczególną rolę w biotransformacji i wydalaniu związków chemicznych oraz rolę filtracyjną. Polekowe uszkodzenie wątroby spowodowane lekami na receptę, lekami OTC, suplementami diety czy preparatami ziołowymi jest jedną z głównych przyczyn chorób wątroby na świecie. Nie ma jednej cechy klinicznej, laboratoryjnej lub histologicznej charakterystycznej dla DILI, co powoduje, że rozpoznanie choroby często nie jest łatwe. Dokładna diagnoza wymaga ustalenia związku przyczynowego z podejrzanym czynnikiem i wykluczenia innych możliwych przyczyn uszkodzenia wątroby. Ukazuje to, jak ważne jest edukowanie społeczeństwa na temat możliwości uszkodzeń wątroby wywołanych przez leki OTC, np. paracetamol, którego przedawkowanie jest najczęstszą przyczyną występowania DILI w krajach rozwiniętych. Terapia lekami powodującymi idiosynkratyczne uszkodzenie wątroby powinna się odbywać pod stałą kontrolą markerów wątrobowych, aby możliwie jak najszybciej zareagować w przypadku zainicjowania reakcji idiosynkratycznej. Jednocześnie należy kontynuować prace nad znalezieniem specyficznych markerów uszkodzenia wątroby, które pozwolą na jak najlepszą diagnostykę polekowych uszkodzeń narządu oraz na wykrycie ryzyka ich wystąpienia. Obiecujące wyniki dają badania nad nowymi biomarkerami, które cechują się większą swoistością w stosunku do wątroby (GLDH) oraz są bardziej czułe niż ALT (miR-122). Potencjalne zastosowanie w prognozowaniu wystąpienia DILI mogą znaleźć również K18 i HMGB1, których podwyższone poziomy występują przy wywołanym paracetamolem uszkodzeniu wątroby. Potrzebne są dalsze badania nad nowymi biomarkerami, żeby ich potencjalne wprowadzenie do standardu



diagnostyki DILI było poparte jak najlepszymi dowodami naukowymi.

### Piśmiennictwo

- Starek A. Toksykologia narządowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I, Warszawa, 2007.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schaefer-Korting M. Farmakologia i Toksykologia. MedPharm-Polska, IV wydanie, 2012.
- Piechaczek M, Smolik M, Rojek S, Bystrowska B. Metabolism testing methods as exemplified by selected new psychoactive substances (NPSs). *Problems of Forensic Sciences* 2021; 126-127: 121-135. doi: 10.4467/12307483PFS.20.007.15447.
- Union E, Hcc N, Hapat H. Fast facts about liver disease. 2013; 15-8. 2016; 15-8. (Jakie czasopismo!!!!) Dostępny w internecie: [https://easl.eu/wp-content/uploads/2021/06/2021\\_Liver-disease-background.pdf](https://easl.eu/wp-content/uploads/2021/06/2021_Liver-disease-background.pdf). Dostęp: 15.07.2022.
- Mauri MC, Fiorentini A, Paletta S, Altamura AC. Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(12): 1069-1081. doi:10.1007/s40262-014-0187-5.
- Boroń-Kaczmarska A. Polekowe uszkodzenia wątroby [online]. mp.pl. 2014. Dostępny w internecie: <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50955.polekowe-uszkodzenia-watroby>. Dostęp: 17.07.2022.
- Ahmad J, Odin JA. Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2017; 21(1): 55-72. doi:10.1016/j.cld.2016.08.004.
- Jurowski K, Piekoszewski J. Toksykologia I, Wydanie I, Warszawa, 2020.
- Antoine DJ, Harrill AH, Watkins PB, Park BK. Safety biomarkers for drug-induced liver injury-current status and future perspectives. *Toxicol Res (Camb)*. 2014; 3(2):75-85. doi:10.1039/C3TX50077B.
- Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(2): S44-S48. doi:10.1086/381446.
- Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol*. 2018; 17: 274-283. doi:10.1016/j.redox.2018.04.019.
- Ye H, Nelson LJ, Del Moral MG, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(13): 1373-85. doi:10.1016/j.wjg.2018.04.019.
- Videla LA, Fernández V, Tapia G, Varela P. Oxidative stress-mediated hepatotoxicity of iron and copper: role of Kupffer cells. *Biometals* 2003; 16(1): 103-111. doi:10.1023/a:1020707811707.
- Wu D, Zhai Q, Shi X. Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(Suppl 3): S26-S29. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04589.x.
- Roth RA, Ganey PE. Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity--two villains or one?. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 332(3): 692-697. doi:10.1124/jpet.109.162651.
- Idiosyncrazja - Portal opieka.farm [online]. Dostępny w internecie: <https://opieka.farm/leksykon/idiosyncrazja/>. Dostęp: 19.07.2022.
- Yu K, Geng X, Chen M, et al. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury. *Drug Metab Dispos*. 2014; 42(4): 744-750. doi:10.1124/dmd.113.056267.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013; 138(1): 103-141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- Zespół nakładania polekowego uszkodzenia wątroby i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby - e-Akademia MAFLD - Termedia [online]. Dostępny w internecie: <https://www.termedia.pl/mafld/zespol-nakladania-polekowego-uszkodzenia-watroby-i-niealkoholowej-stluszczeniowej-choroby-watroby,42716.html>. Dostęp: 20.07.2022.
- Qiu Y, Benet LZ, Burlingame AL. Identification of the hepatic protein targets of reactive metabolites of acetaminophen in vivo in mice using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *J Biol Chem*. 1998; 273(28): 17940-17953. doi:10.1074/jbc.273.28.17940.
- Ghaffari AA, Chow EK, Iyer SS, Deng JC, Cheng G. Polyinosinic-polycytidylic acid suppresses acetaminophen-induced hepatotoxicity independent of type I interferons and toll-like receptor 3. *Hepatology* 2011; 53(6): 2042-2052. doi:10.1002/hep.24316.
- Du K, Ramachandran A, Jaeschke H. Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox Biol*. 2016; 10: 148-156. doi:10.1016/j.redox.2016.10.001.
- Bleakley S. Antidepressant drug interactions: Evidence and clinical significance. *Prog Neurol Psychiatry* 2016; 20(3): 21-27. Dostępny w internecie: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pnp.429>. Dostęp: 19.07.2022.
- Todorović Vukotić N, Đorđević J, Pejić S, Đorđević N, Pajović S B. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol* [online]. 2021; 95(3): 767-789. Dostępny w internecie: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02963-4>. Dostęp: 19.07.2022.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period [published correction appears in *Gastroenterology*. 2005 Nov; 129(5): 1808]. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 512-521. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.006.
- Mohi-ud-din R, Lewis J H. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004; 8(1): 95-132. doi:10.1016/S1089-3261(03)00124-7.
- Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(10): 1785-1790. doi:10.1007/s10620-005-2938-5.
- Kaur I, Singh J. Cholestatic hepatitis with intravenous ceftriaxone. *Indian J Pharmacol*. 2011; 43(4): 474-475. doi:10.4103/0253-7613.83133.
- Pessayre D, Larrey D, Funck-Brentano C, Benhamou JP. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1985; 16 (Suppl A): 181-194. doi:10.1093/jac/16.suppl\_a.181.
- Glenn C, Feldman S R. Tetracycline-induced hepatotoxicity. *Dermatol Online J* [online]. 2011 Dec 1; 17(12). Dostępny w internecie: <https://escholarship.org/uc/item/1ds9v5z0> Dostęp: 23.07.2022.
- Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147(1): 109-118.e5. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.050.
- Schomaker S, Warner R, Bock J, et al. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects. *Toxicol Sci*. 2013; 132(2): 276-283. doi:10.1093/toxsci/kft009.
- Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013; 58(2): 777-787. doi:10.1002/hep.26294.
- Zen K, Zhang CY. Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Med Res Rev*. 2012; 32(2): 326-348. doi:10.1002/med.20215.
- Harrill AH, Roach J, Fier I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(2): 214-220. doi:10.1038/clpt.2012.40.
- Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol*. 2013; 93(6): 865-873. doi:10.1189/jlb.1212662.
- Starkey Lewis P, Campana L, Aleksieva N, et al. Alternatively activated macrophages promote resolution of necrosis following acute liver injury. *J Hepatol*. 2020; 73(2): 349-360. doi:10.1016/j.jhep.2020.02.031.
- Strnad P, Zhou Q, Hanada S, Lazzaroni LC, Zhong BH, So P, et al. Keratin variants predispose to acute liver failure and adverse outcome: Race and ethnic associations. *Gastroenterology* [online]. 2010; 139(3): 828-835.e3. Dostępny w internecie: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.007>.
- Dear JW, Antoine DJ, Starkey-Lewis P, Goldring CE, Park BK. Early detection of paracetamol toxicity using circulating liver microRNA and markers of cell necrosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(5): 904-905. doi:10.1111/bcp.12214. Zhang Y, Jia Y, Zheng R, et al. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem*. 2010; 56(12): 1830-1838. doi:10.1373/clinchem.2010.147850.

### Podziękowania

Autorzy dziękują dr Ewie Niedzielskiej-Andres za pomoc w doborze literatury, motywację i wsparcie studentów Toksykologicznego Koła Naukowego w realizacji niniejszej pracy.