

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

ИНДУКЦИЯ ЭНДОГЕННОГО S-АДЕНОЗИЛ-L-МЕТИОНИНА В ГЕПАТОЦИТАХ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д. С. Суханов¹, А. Ю. Петров², А. Л. Коваленко², М. Г. Романцов¹

Проведено сравнительное экспериментальное изучение уровня эндогенного SAM при фармакологической коррекции ремаксолом, экзогенным адеметионином и реамберином острого токсического и хронического лекарственного поражения печени на крысах-самцах. Установлено, что при однократном введении тетрахлорметана (острое токсическое поражение) в гепатоцитах животных отмечается прирост уровня SAM под действием ремаксолола и экзогенного SAM. В то же время при воздействии противотуберкулезных препаратов (хроническое лекарственное поражение) только ремаксол вызывал рост уровня эндогенного SAM, сопоставимый с компенсаторным ростом SAM у нелеченных животных. Учитывая улучшение лабораторных показателей и гистологической картины печени на фоне терапии ремаксолом, можно сделать вывод о важности янтарной кислоты, наряду с индукцией SAM, в гепатопротекторном эффекте препарата. Это подтверждается гепатопротекторным эффектом реамберина, содержащего янтарную кислоту без метионина и не вызывающего индукцию эндогенного SAM.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, лекарственное поражение печени, индукция SAM, ремаксол, реамберин, янтарная кислота

ВВЕДЕНИЕ

В основе патогенеза токсических и лекарственных поражений печени лежит прямое действие токсиканта на клетки печени и опосредованное воздействие на внутриклеточный метаболизм [10]. Метаболическое воздействие химических агентов приводит к дисфункции митохондрий, тканевой гипоксии с развитием дефицита АТФ, активации свободнорадикального окисления и, как следствие, развитию мембрано- и цитотоксичности [2, 6].

Механизм действия гепатопротекторов, применяемых в клинической практике, базируется на поставке субстратов и кофакторов энергетического обмена (сукцинатсодержащие препараты, препараты на основе липоевой кислоты), корригирующих тканевую гипоксию, восстановлении активности ферментов митохондриальных комплексов дыхательной цепи (препараты на основе растительных флавоноидов) и поставке структурных компонентов мембранных структур (эссенциальные фосфолипиды) [7].

Одним из важнейших соединений внутриклеточного метаболизма гепатоцитов является активная форма незаменимой аминокислоты метионина — S-аденозил-L-метионин (SAM, адеметионин). Основные функции SAM в организме включают участие в реакциях трансметилиро-

вания (синтез фосфолипидов, нуклеиновых кислот и ряда других соединений, метилирование токсических соединений во второй фазе метаболизма ксенобиотиков), транссульфатирования (синтез цистеина, глутатиона и таурина) и аминопропилирования (синтез биогенных аминов из орнитина) [3].

В этой связи представляет интерес изучение уровня индукции эндогенного SAM в гепатоцитах при введении гепатопротекторных препаратов при токсическом и лекарственном поражении печени: изолированного экзогенного SAM; янтарной кислоты в виде Na, N-метилглуксаминовой соли (реамберин); предшественника SAM — метионина в сочетании с янтарной кислотой, инозином и никотиномидом (ремаксол).

Целью исследования являлась оценка уровня внутриклеточного эндогенного S-аденозил-L-метионина в печени под влиянием ремаксолола, реамберина и экзогенного SAM на моделях токсического и лекарственного поражения печени и его связь с гепатопротекторным действием изучаемых препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 118 белых нелинейных беспородных крысах-самцах массой 190–210 г, выращенных в питомнике РАМН “Рапполово”. До экспериментов животных подвергали 14-дневному карантину. Метки и индивидуальные номера животных регистрировали в протоколах лабораторных испытаний. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе согласно приказу Минздрава СССР № 1179 от 10 октября 1983 г. “Нормативы затрат кормов для лабораторных животных” с круглосуточным свободным доступом к воде.

¹ Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А. К. Иванов) и кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. Т. В. Сологуб), Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.

² ООО “Научно-технологическая фармацевтическая фирма “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург.

Эксперименты выполняли согласно требованиям этического комитета.

В процессе исследования поставлено 3 эксперимента по определению уровня SAM в клетках печени, согласно которым животные были распределены методом рандомизации на следующие группы и подгруппы.

1. Здоровые животные ($n = 44$): 1а. интактные ($n = 11$); 1б. крысы, получавшие раствор Рингера ($n = 11$); 1в. крысы, получавшие SAM ($n = 11$); 1г. крысы, получавшие ремаксол ($n = 11$).

2. Животные с экспериментальным токсическим поражением печени, достигнутым путем введения тетрахлорметана ($n = 44$): 2а. контрольные крысы, получавшие только тетрахлорметан ($n = 11$); 2б. крысы, получавшие тетрахлорметан и раствор Рингера ($n = 11$); 2в. крысы, получавшие тетрахлорметан и SAM ($n = 11$); 2г. крысы, получавшие тетрахлорметан и ремаксол ($n = 11$).

3. Животные с экспериментальным лекарственным поражением печени, достигнутым путем введения противотуберкулезных препаратов ($n = 30$):

3.1. интактные ($n = 6$); 3.2. контрольные крысы ($n = 6$), получавшие только противотуберкулезные препараты изониазид (И), рифампицин (Р), пиразинамид (З); 3.3. крысы, получавшие реамберин в дозе 25 мл/кг внутрибрюшинно на фоне противотуберкулезных препаратов ($n = 6$); 3.4. крысы, получавшие ремаксол 25 мл/кг внутрибрюшинно на фоне противотуберкулезных препаратов ($n = 6$); 3.5. крысы, получавшие SAM в дозе 0,09 мл/100 г массы тела внутрибрюшинно на фоне противотуберкулезных препаратов ($n = 6$).

Токсический гепатит индуцировали у крыс путем однократного введения внутрь 50 % масляного раствора тетрахлорметана в дозе 1 мл на 100 г массы тела [14]. Лечение гепатита проводили через 24 ч после введения яда. В первом и втором эксперименте раствор Рингера и ремаксол вводили в дозе 25 мл/кг, SAM — в дозе 0,09 мл/100 г массы, растворенный в растворе Рингера эквивалентно (25 мл/кг). Исследуемые препараты вводили внутривенно в течение 5 дней один раз в день.

Лекарственное поражение печени противотуберкулезными препаратами моделировали по методике Ю. И. Сливки (1989) путем введения противотуберкулезных препаратов (ПТП) в дозах: изониазид (И) 50 мг/кг подкожно + рифампицин (Р) 250 мг/кг в желудок + пиразинамид (З) 45 мг/кг в желудок. Длительность применения ПТП — 14 дней [15]. В данном эксперименте реамберин и ремаксол вводили в дозе 25 мл/кг, SAM — в дозе 0,09 мл/100 г массы, растворенный в растворе Рингера эквивалентно (25 мл/кг). Исследуемые препараты вводили внутрибрюшинно за 1,5 ч до введения противотуберкулезных препаратов. Интактные животные получали физиологический раствор в эквивалентных количествах. Все исследуемые вещества вводили один раз в сутки, ежедневно на протяжении 14 дней.

Всех животных выводили из опыта путем декапитации, при вскрытии извлекали печень для последующего патоморфологического исследования.

Содержание SAM в печени крыс определяли по оригинальной методике, разработанной в Институте токсикологии, на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20

Prominence с диодно-матричным детектированием на колонке типа C18 (колонка хроматографическая Phenomenex C18 250 × 4,6 мм, диаметр частиц 5 мкм, с предколонкой LC-C18). Погрешность метода — 15 %.

Содержание эндогенного SAM в печени рассчитывали по формуле:

$$X = (C \cdot V) / (m \cdot k),$$

где: X — массовая доля SAM в печени крыс (мкг/г); C — массовая концентрация SAM, полученная из градуировочной характеристики (мкг/мл); V — объём экстрагента (мл); m — навеска печени (г); k — коэффициент извлечения SAM при экстракции.

В третьем эксперименте, помимо этого, проведена оценка биохимических показателей, среди которых выделяли функциональные (билирубин, холестерин, триглицериды крови) и ферментные (АЛАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза) тесты [12]. Биохимическое исследование сывотки крови выполняли на аппарате Синхрон (“Бэкман”, США).

С целью оценки гепатозащитного действия (по биохимическим показателям) использовали показатель индекса эффективности гепатозащитного действия исследуемых препаратов ИЭ (%) — долевая разница показателей тяжести поражения печени в контрольной группе и в группах животных, получавших исследуемые препараты. Индекс эффективности гепатопротекторного действия определяли по формуле:

$$\text{ИЭ}\% = \frac{n_k - n_o}{n_k} \cdot 100,$$

где n_k и n_o — средние значения показателей соответственно в контрольной (группа животных, получавшая только противотуберкулезные препараты) и опытной группах.

Положительное значение ИЭ (плюс-эффект) указывает на снижение показателя пораженности. Отрицательное значение ИЭ (минус-эффект) свидетельствует об увеличении показателя пораженности.

Для патоморфологических исследований кусочки печени фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, осуществляли стандартную проводку, заливали в целлоидин – парафин – масло, срезы (4 – 6 мкм) окрашивали гематоксилином и эозином, PAS и PAS + амилаза.

При оценке полученных результатов использовали параметрический тест Стьюдента — Фишера [16] и непараметрический тест Манна-Уитни — критерий U [4]. Корреляционный анализ проводили путем подсчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что 5-дневное введение ремаксолола и SAM здоровым крысам увеличивает уровень эндогенного SAM в ткани печени, в том числе по сравнению с раствором Рингера, а различий в действии ремаксолола и экзогенного SAM не наблюдалось (табл. 1).

Отравление крыс тетрахлорметаном приводило к истощению клеточных запасов макроэргов и SAM: содер-

Таблица 1. Влияние препаратов на содержание SAM в ткани печени здоровых крыс при 5-дневном внутривенном введении ($n = 11$ в каждой группе)

Экспериментальные группы/препараты	Содержание SAM, мкг/г	% к контрольной группе
Интактные	8,15 ± 2,88	– (100)
Раствор Рингера	8,17 ± 2,25	+ 2,4
SAM на растворе Рингера	15,34 ± 1,75*/**	+ 88,2*
Ремаксол	14,53 ± 0,82*/**	+ 78,3*

Примечание. Отличия статистически значимы по сравнению: * — с интактными, $p \leq 0,05$; ** — с группой, получавшей раствор Рингера, $p \leq 0,05$.

жание последнего было близким к нулю, что подтверждает литературные данные [21] (табл. 2).

В условиях хронического эксперимента (14-дневное отравление противотуберкулезными препаратами) ремаксол повышал уровень SAM как по сравнению с интактными (в 1,7 раза, $p < 0,01$), так и с животными, получавшими реамберин и экзогенный SAM на фоне противотуберкулезных препаратов (в 2,3 и 1,9 раза соответственно, $p < 0,01$) (табл. 3).

По влиянию на величину показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект достигнут при использовании ремаксоло, где индекс эффективности (ИЭ) составил + 29,8 %, несколько уступал ему реамберин (+ 26,8 %); менее значительные результаты получены на фоне SAM — + 19,4 %, что в 1,4 – 1,5 раза ниже реамберина и ремаксоло. По средней суммарной величине ИЭ (функциональные и ферментные тесты) более эффективным оказалось действие ремаксоло (+ 33,1 %), далее в порядке снижения — реамберина (+ 32 %) и SAM (+ 23,7 %).

По данным морфологического анализа срезов ткани печени только ремаксол оказал четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами, что проявлялось в восстановлении архитектоники органа, сокращении распространенности углеводной, белковой и жировой дистрофии, активации процессов внутриклеточной

Таблица 2. Влияние препаратов на содержание адemetионина в ткани печени крыс с токсическим гепатитом при 5-дневном внутривенном введении ($n = 11$ в каждой группе)

Экспериментальные группы/препараты	Содержание SAM, мкг/г	% к контрольной группе
Тетрахлорметан	0,13 ± 0,09	– (100)
Раствор Рингера	7,34 ± 1,24*	+ 5646*
SAM на растворе Рингера	17,31 ± 2,87*/**	+ 13315*/**
Ремаксол	13,79 ± 1,17*/**	+ 10607*/**

Примечание. Отличия статистически значимы по сравнению: * — с группой, получавшей тетрачлорметан, $p \leq 0,05$; ** — с группой, получавшей раствор Рингера, $p \leq 0,05$.

регенерации. SAM слабо влиял на процессы некролиза (мелкие фокусы некроза гепатоцитов зарегистрированы в 4-х из 5 случаев). Более того, в одном случае обнаружен крупный очаг некроза, что свидетельствовало о возможной стимуляции альтерации печеночной ткани экзогенным SAM.

При оценке корреляционных связей уровня эндогенного SAM на фоне терапии реамберин, ремаксолом и экзогенным SAM установлена умеренная обратная корреляция активности АсАТ и уровнем эндогенного SAM в гепатоцитах ($r = -0,69$), уровня холестерина крови и SAM ($r = -0,4$), а также высокий уровень обратной корреляционной связи концентрации триглицеридов сыворотки крови и внутриклеточного адemetионина ($r = -0,8$, $p < 0,05$).

Анализируя результаты содержания SAM в печени крыс с острым токсическим гепатитом, установили, что терапевтическое действие оказывает также и раствор Рингера (увеличение в 56 раз по сравнению с группой 2б). С позиции системной детоксикации можно предположить, что введение раствора Рингера способствует ускорению развития адаптационных механизмов естественной защиты и стимуляции процессов диуреза [23].

Ремаксол, как и SAM, в условиях острого экспериментального токсического поражения печени активировал накопление эндогенного SAM в гепатоцитах без существ-

Таблица 3. Влияние изучаемых препаратов на содержание SAM в ткани печени крыс при 14-дневном введении противотуберкулезных препаратов

Группа	Навеска печени, мг	Площадь пика SAM	Содержание SAM, мкг/г
1. Интактные ($n = 6$)	113,17 (94 – 146)	22562,17 (18431 – 29014)	16,71 ± 1,8
2. HRZ (контроль) ($n = 6$)	115,5 (86 – 148)	30963,17 (27933 – 33551)	22,90 ± 2,7 $p_{1-2} < 0,01$
3. Реамберин + HRZ ($n = 6$)	12,6 (99 – 145)	18905,67 (15671 – 23919)	12,66 ± 1,5 $p_{2-3} < 0,01$
4. Ремаксол + HRZ ($n = 4$)	120,83 (104 – 127)	32215,04 (24617 – 48608)	28,56 ± 4,1 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,01$
5. SAM + HRZ ($n = 5$)	119,6 (106 – 131)	22044,4 (19911 – 27901)	15,38 ± 1,8 $p_{2-5} < 0,01$

Примечание. На всех хроматограммах присутствует пик, совпадающий с продуктом разложения SAM.

венных различий в действии изучаемых препаратов на данный показатель (табл. 2).

Иная ситуация складывается в условиях хронического воздействия токсических веществ, где прослеживается четкое преобладание уровня эндогенного SAM при введении метионина (в составе ремаксоло) по сравнению с введением уже готового экзогенного SAM. Несмотря на предполагаемую возможность существования трансмембранного нуклеозидного транспортера, способствующего проникновению экзогенного SAM внутрь клетки [19], в эксперименте показано, что последний не проникает внутриклеточно, осуществляя свое гепато- и цитопротекторное действие посредством метилирования фосфолипидов внешней поверхности бислоя гепатоцитов [18]. В условиях сохраненного энергетического метаболизма клетки SAM отдает лабильную метильную группу, участвуя в реакциях трансметилирования, а гомоцистеин, образующийся в результате данных реакций и имеющий меньшую молекулярную массу, способен проникать в клетку с последующим кобаламин- и фолатзависимым реметилированием [21], что и объясняет повышение эндогенного SAM в ткани здоровой печени (табл. 1) и при ее остром токсическом поражении с сохранением эффективной энергетики большей части гепатоцитов (табл. 2).

В условиях хронического воздействия гепатотоксичных лекарственных препаратов катаболизм экзогенного SAM с его последующим внутриклеточным ресинтезом энергетически невыгоден вследствие тканевой гипоксии и дефицита АТФ [13], что объясняет отсутствие его прироста в гепатоцитах при двухнедельном воздействии противотуберкулезными препаратами. В то же время по сравнению с животными группы контроля отмечен прирост ИЭ и нормализация структуры паренхимы печени, несмотря на значительное увеличение у последних эндогенного SAM, что свидетельствует о реализации мембранопротекторного эффекта SAM в этих условиях. Прирост эндогенного SAM в группе контроля не сопровождался положительными сдвигами биохимических показателей и морфологической картины печени, что, вероятно, связано с его компенсаторным синтезом и блокадой дальнейших механизмов реализации метаболического действия данного субстрата. При этом, в группе животных, получавших реамберин, несмотря на отсутствие прироста эндогенного SAM, суммарный ИЭ имеет положительные значения, превосходящие на 7,4 % эффект экзогенного SAM. Данный факт свидетельствует о первостепенном значении воздействия на центральные биохимические механизмы патогенеза токсических и лекарственных поражений печени и клеток вообще — митохондриальной дисфункции с последующей тканевой гипоксией и дефицитом АТФ [17]. В то же время, янтарная кислота, входящая в состав реамберина, активирует сукцинатаксидазное окисление с мощностью энергопродукции, в сотни раз превосходящей мощность других энергопродуцирующих систем, что восстанавливает пул внутриклеточных макроэргов и способствует регенерации поврежденных внутриклеточных структур [5, 8].

Механизм действия ремаксоло, основанный на оптимальном соотношении метаболической композиции субстратов и кофакторов пластического и энергетического обмена, способствует восстановлению внутриклеточной

АТФ с последующей активацией заблокированной при патологических воздействиях на печень метионинаденозилтрансферазной реакции [21], синтезу эндогенного SAM, внутриклеточной регенерации гепатоцитов и регенерации паренхимы печени, о чем сообщалось ранее [1]. Важно подчеркнуть возможность участия внутриклеточного гомоцистеина в реакциях транссульфатирования с восстановлением синтеза глутатиона, что имеет место и при метаболизме экзогенного SAM, а также во внутриклеточных реакциях двойного переноса аминопропильной группы на путресцин с образованием биогенных аминов, стимулирующих регенерацию печеночной паренхимы — спермина и спермидина, что усиливает гепатопротекторный эффект [9, 11]. Стимуляция печеночной регенерации отчасти связана и с янтарной кислотой в составе препарата, оказывающей рецепторно-опосредованное воздействие на GPR91 (SUCNR1) купферовских клеток печени, обеспечивающих, помимо фагоцитирующей, функции микроокружения, метаболизма и регенерации клеток печеночной паренхимы [22].

При сравнительной морфологической оценке состояния печеночной паренхимы под действием ремаксоло и адеметионина установлено частичное альтеративное воздействие последнего на гепатоциты. Механизм формирования некрозов объясняется патологическим воздействием экзогенного SAM на белки наружной поверхности мембран гепатоцитов с их последующим карбоксиметилированием и образованием формальдегида и муравьиной кислоты, обладающих цитотоксическим действием, в то время как эндогенное образование SAM из его предшественника метионина (в составе ремаксоло) не приводит к реализации токсических эффектов [9, 20].

Таким образом, механизм гепатозащитного действия реамберина, ремаксоло и экзогенного адеметионина представляет комплекс биохимических процессов, затрагивающих цикл трикарбоновых кислот и сукцинатаксидазное окисление с последующим активным синтезом АТФ (реамберин, ремаксол), и индукцию эндогенного SAM (прежде всего, ремаксол) с активацией процессов трансметилирования и транссульфатирования, способствуя нивелированию токсического повреждения гепатоцитов. Механизм фармакологического действия ремаксоло не сводится к изолированной индукции эндогенного SAM, а включает метаболическое действие сукцинат-аниона, что доказано гепатопротекторным эффектом реамберина, превосходящим эффект экзогенного SAM. Значительный прирост эндогенного SAM на фоне хронического гепатотоксического воздействия подтверждает, что прирост эндогенного SAM не является единственным фактором гепатопротекторного действия метаболических препаратов. Важную роль в фармакологической активности гепатопротекторов играет нормализация энергетики клетки и коррекция тканевой гипоксии, что позволяет отнести ремаксол к группе метионин- и сукцинатсодержащих гепатопротекторов.

ВЫВОДЫ

1. При остром токсическом и хроническом лекарственном поражении печени возникают разнонаправленные изменения уровня внутриклеточного эндогенного

SAM: в первом случае — значительное снижение, во втором — компенсаторное повышение.

2. Ремаксол и экзогенный SAM при остром токсическом поражении вызывают прирост эндогенного SAM в гепатоцитах.

3. При хроническом гепатотоксическом лекарственным воздействием только ремаксол способствует увеличению концентрации внутриклеточного SAM, сопоставимому с компенсаторным ростом уровня SAM в гепатоцитах нелеченных животных.

4. Положительные лабораторные и морфологические сдвиги со стороны печени на фоне терапии ремаксолом хронической лекарственной гепатотоксичности (при сопоставимости уровня эндогенного SAM с группой нелеченных животных) свидетельствуют о важности янтарной кислоты, наряду с индукцией SAM метионином, в гепатопротекторном эффекте препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. И. Виноградова, Д. С. Суханов, Н. В. Заболотных и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 34 – 39 (2011).
2. Е. В. Волчкова, Т. Н. Лопаткина, Ю. П. Сиволап и др., *Поражение печени в наркологической практике*, Анахарсис, Москва (2002).
3. Н. Б. Губергриц, *Сучасна гастроентерологія*, № 4 (18), 74 – 82 (2004).
4. Е. В. Гублер, *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*, Л. (1978).
5. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Молекулярная фармакология антигипоксантов*, Н-Л, СПб (2004).
6. А. Клембовский, *Врач*, № 5, 21 – 25 (2008).
7. *Клиническая фармакология: национальное руководство*, Ю. Б. Белоусова и др. (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
8. Т. Г. Кожока, *Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки*, Москва (2007).
9. В. К. Кухта, Т. С. Морозкина, Э. И. Олецкий, А. Д. Таганович, *Биологическая химия*, Бином, Москва (2008).
10. В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. М. Пантелеев, *Социально-значимые инфекции*, Часть II, ООО “Береста”, Санкт-Петербург (2011).
11. С. В. Оковитый, Н. Н. Безбородкина, С. Г. Улейчик, С. Н. Шуленин, *Гепатопротекторы*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2010).
12. С. Д. Подымова, *Болезни печени: Руководство для врачей*, Медицина, Москва (2005).
13. В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева, *Основы клинической гепатологии*, Невский диалект, СПб, (2005).
14. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриева (ред.), Медицина, Москва (2005).
15. Ю. И. Сливка, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 82 – 85 (1989).
16. В. Ю. Урбах, *Статистический анализ в биологических медицинских исследованиях*, Москва (1975).
17. В. А. Хазанов, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 61 – 64 (2009).
18. F. Bontemps, G. Van D. Berghe, *Biochem. J.*, **327**, 383 – 389 (1997).
19. M. Chishty, A. Reichel, N. J. Abbott, et al., *D. J. Brain Research.*, **942**(6), 46 – 50 (2002).
20. Eun-Sook Lee, Hontago Chen, Chadwick Hardman, et al., *Life Sci.*, **19**(83), 25 – 26 (2008).
21. Jose M. Mato, M. Luz Martinez — Chantar, Shelly C. Lu., *Annu Rev. Nutr.*, **28**(5), 273 – 293 (2008).
22. A. V. Paolo Renato, Emma A. Kruglov, *Mayerson Thompson Journal of Hepatology*, **47**(2), 262 – 269 (2007).
23. A. Br. Wills, *N. Engl. J. Med. Sep.*, **353**(1), 877 – 889 (2005).

Поступила 25.04.11

INDUCTION OF ENDOGENOUS S-ADENOSYL-L-METHIONINE IN HEPATOCYTES DURING PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL ACUTE TOXIC AND CHRONIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY

D. S. Sukhanov¹, A. Yu. Petrov², A. L. Kovalenko², and M. G. Romantsov¹

¹ St. Petersburg State Medical Academy, Piskarevskii prospect 47/5, St. Petersburg, 195067, Russia

² POLISAN Research and Technology Company, Ligovskii prosp. 112, St. Petersburg, 191119, Russia

The level of endogenous S-adenosyl-L-methionine (SAM) production during pharmacological correction of acute toxic (tetrachloromethane) and chronic drug-induced liver injury treated by remaxol, exogenous ademetionine, and reamberin has been studied on 118 outbred male rats. It is established that, upon a single introduction of tetrachloromethane (acute toxic injury model), remaxol and exogenous SAM produced a gain in the endogenous SAM level in hepatocytes. At the same time, in the case of chronic drug-induced injury (antituberculosis drugs), only remaxol caused authentic growth of the endogenous SAM level that was comparable with a compensatory growth of SAM at nontreated animals. Considering the improvement of laboratory indicators and the histological pattern of liver in animals treated by remaxol, it is possible to conclude on the important role of succinic acid along with the induction of SAM, in the hepatoprotective effect of drugs. This is confirmed by the effect of reamberin, which contains only succinic acid without methionine and does not cause induction of endogenous SAM.

Key words: Toxic liver injury, drug-induced liver injury, S-adenosyl-L-methionine (SAM), SAM induction, remaxol, reamberin, succinic acid