

УДК 577.112.386:616.36-004-099]-092.9

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.2

ГОМОЦИСТЕИН И ДРУГИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ТИОАЦЕТАМИДНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

© Новогородская Я.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80**Abstract*

Цель. Сравнительная характеристика пула низкомолекулярных серосодержащих соединений и метаболически связанных с ними свободных аминокислот в тканях крыс при тиацетамидном поражении печени.

Методика. Цистеиновую, цистеинсульфиновую, гомоцистеиновую и α -аминомасляную кислоты, серин, глицин, гипотаурин, таурин, метионин, цистатионин, этаноламин в плазме крови, печени и почках крыс определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией. Определение гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина, γ -глутамилцистеина и глутатиона в плазме крови, печени и почках крыс проводили методом обращенно-фазной ВЭЖХ после предколоночной дериватизации с детектированием по флуоресценции. В плазме крови определяли активности трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы, уровни цистатионин- β -синтазы, эндогенного сероводорода и общего билирубина.

Результаты. Введение тиацетамида (ТАА) в течение 1 мес. вызывает снижение уровней цистеиновой, цистеинсульфиновой и гомоцистеиновой кислот, цистатионина, общего глутатиона, таурина и повышение уровней серина, глицина, метионина, цистеина, цистеинилглицина, γ -глутамилцистеина и гипотаурина в печени крыс. Схожие изменения были выявлены при его введении в течение 3 мес. В обоих сроках в плазме крови повышались концентрации цистатионин- β -синтазы, общего билирубина, серина, глицина, таурина, метионина и цистеинилглицина. Только через 1 мес. зарегистрировано снижение уровней гомоцистеина, эндогенного сероводорода и повышение – цистеинилглицина в плазме крови, а в почках – повышение серина и γ -глутамилцистеина. Только через 3 мес. в печени повышался уровень глутатиона, в почках – уровни глутатиона и глицина, а в плазме крови – активность γ -глутамилтранспептидазы и уровень эндогенного сероводорода.

Заключение. Тиацетамидное поражение печени вызывает дисбаланс уровней серосодержащих соединений, который не сопровождается гипергомоцистеинемией. Уровень гомоцистеина в печени и почках не коррелирует с таковым в плазме крови после введения ТАА в течение 1 и 3 мес. Основными проявлениями тиацетамидного поражения печени со стороны пула серосодержащих соединений являются нарушение синтеза глутатиона, диоксигеназного пути окисления цистеина и торможение синтеза таурина по пути окисления гипотаурина в печени. Введение ТАА в течение 1 мес. нарушает транссульфурирование в печени крыс.

Ключевые слова: низкомолекулярные серосодержащие соединения, гомоцистеин, плазма крови, печень, почки, тиацетамид

HOMOCYSTEINE AND OTHER LOW-MOLECULAR WEIGHT SULFUR-CONTAINING COMPOUNDS IN TISSUES OF RATS WITH THIOACETAMIDE LIVER DAMAGE

Novogrodskaya Ya.I.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. Comparative characteristics of the pool of low-molecular weight sulfur-containing compounds and free amino acids metabolically bound to them in tissues of rats after thioacetamide liver damage.

Methods. Cystaic, cysteinesulfinic, homocysteic and α -aminobutyric acids, serine, glycine, hypotaurine, taurine, methionine, cystathionine, ethanolamine in blood plasma, liver and kidney of rats were

determined by reversed-phase HPLC from pre-column derivatization. Determination of homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, γ -glutamylcysteine and glutathione in blood plasma, liver and kidney of rats was carried out by reversed-phase HPLC after pre-column derivatization with fluorescence detection. In blood plasma the activity of transaminases and γ -glutamyl transpeptidase, levels of cystathionine- β -synthase, endogenous hydrogen sulfide and total bilirubin were studied.

Results. Administration of thioacetamide (TAA) for 1 month causes a decrease in the levels of cysteic, cysteinesulfinic and homocysteic acids, cystathionine, total glutathione, taurine and an increase in the levels of serine, glycine, methionine, cysteine, cysteinylglycine, γ -glutamylcysteine and hypotaurin in rat liver. Similar patterns were found when TAA was administered for 3 months. In both cases in blood plasma the concentrations of cystathionine- β -synthase, total bilirubin, serine, glycine, taurine, methionine and cysteinylglycine increased. Only 1 month of TAA administration led to a decrease in the levels of homocysteine, endogenous hydrogen sulfide and an increase in cysteinylglycine in blood plasma, in the kidneys an increase in serine and γ -glutamylcysteine levels was registered. Only 3 months of TAA administration caused an increased liver level of glutathione, in the kidneys – the levels of glutathione, glycine and in the blood plasma – the activity of γ -glutamyl transpeptidase and the level of endogenous hydrogen sulfide.

Conclusion. Thioacetamide liver damage causes an imbalance in the levels of sulfur-containing compounds, which is not accompanied by marked hyperhomocysteinemia. The level of homocysteine in the liver and kidneys does not correlate with that in the blood plasma after administration of TAA for both 1 and 3 months. The main manifestations of thioacetamide liver damage in the pool of sulfur-containing compounds are a violation of the synthesis of glutathione, the dioxygenase pathway of cysteine oxidation and inhibition of taurine synthesis through the oxidation of hypotaurine in the liver. Administration of TAA for 1 month inhibits transsulfuration in rat liver.

Keywords: low-molecular weight sulfur-containing compounds, homocysteine, blood plasma, liver, kidney, thioacetamide

Введение

Метаболизм свободных аминокислот, в частности серосодержащих, нарушается при острых и хронических заболеваниях печени. До 48% метионина метаболизируется в печени, а его уровень повышается в плазме крови пациентов с декомпенсированным циррозом печени [4]. Токсины, септический шок, алкоголь, вирусный гепатит могут сопровождаться ингибированием метионинаденозилтрансферазы (MAT1a) [9], необходимой для биосинтеза S-аденозилметионина (SAM), отвечающего за регенерацию, дифференцировку гепатоцитов и чувствительность печени к повреждению. Пациенты с циррозом печени имеют выраженный дефицит SAM из-за снижения экспрессии и активности MAT1a (SAM-синтазы). Уровень восстановленного глутатиона при циррозе печени снижается, что связывают со сниженной активностью SAM-синтазы, ограничивающей поток метионина по пути трансметилирования/транссурьфурирования, а его истощение делает печень уязвимой для окислительного повреждения [8]. Поддержание гомеостаза печеночного метаболизма серосодержащих аминокислот может быть многообещающей целью в терапии фиброза/цирроза печени. Тиоацетамид (ТАА) широко используется для моделирования различных поражений печени. Тиоацетамидный некроз связывают с изменениями гомеостаза кальция, который, в основном, затрагивает митохондрии, и ингибированием клеточного дыхания [6]. ТАА метаболизируется до ацетамида и ТАА-S-оксида, а затем до ТАА-S-диоксида (при участии ферментов семейства цитохрома р450 и микросомальных ФАД-содержащих монооксигеназ), который вызывает центрлобулярный некроз через образование активных форм кислорода [7, 12].

Цель исследования – сравнительная характеристика пула серосодержащих соединений и родственных им соединений в тканях крыс при тиоацетамидном поражении печени.

Методика

Эксперимент выполнен на 36 крысах-самцах массой в начале эксперимента 165-220 г. Контрольные группы животных (группа 1, 2 – контроль) получали 0,9% NaCl 10 мл/кг. Моделирование поражения печени осуществляли путем внутрибрюшинного введения раствора ТАА 20 г/л в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 (группа 3 – ТАА 1 мес.) и 3 мес. (группа 4 –

ТАА 3 мес.). С целью исключения влияния крови на уровни печеночного гомоцистеина, печень животных группы 2 подвергалась перфузии физиологическим раствором.

Эксперимент проводили с учетом положений, предусмотренных Рабочей группой Федерации Европейского Сообщества по науке лабораторных животных и существующих правил и норм биоэтического обращения с подопытными животными (пр. Минздрава РФ №274 от 17.04.2006 г).

После декапитации извлекали ткани. Плазму крови отделяли центрифугированием при 2000 g. В хлорнокислых экстрактах плазмы крови и тканей определяли концентрации цистеиновой (CA) и цистеинсульфиновой кислот (CSA), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HrTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA), этаноламина (EA), α -аминомасляной кислоты (α ABA) по методу [2]. Определение цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинилглицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γ GluCys) и глутатиона (GSH) в плазме крови и тканях крыс проводили по методу [1]. В плазме крови крыс определение концентрации цистатионин- β -синтазы осуществляли методом иммуноферментного анализа, содержания эндогенного сероводорода, активности аланин- (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГТП) – спектрофотометрически, а уровня общего билирубина – фотометрически.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q) с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. При отклонении распределения от нормального достоверность различий между группами проверяли медианным тестом Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязи признаков применяли метод корреляционного анализа. Результаты выражали в виде среднего и средней ошибки среднего ($M \pm m$), а для показателей, имеющих различия между группами, достоверные только по непараметрическому тесту – медианы, нижней и верхней квартили ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$).

Результаты исследований и их обсуждение

Введение ТАА в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 мес., по данным морфологического исследования, вызывало в печени воспалительные изменения, а через 3 мес. – мелкоузловой цирроз печени. Данные изменения сопровождались ростом содержания диеновых/триеновых конъюгатов, активности каталазы и падением уровня церулоплазмينا в плазме крови при неизменном уровне малонового диальдегида [3].

В печени крыс введение ТАА в течение 1 мес. вызывало снижение уровней CA, CSA, HCA, Ctn, GSH, Tau и повышение уровней Ser, Gly, Met, Cys, CysGly, γ GluCys и HrTau. Схожие закономерности были выявлены и при его введении в течение 3 мес, так снижались уровни CA, CSA, Tau и повышались уровни Ser, Gly, Cys, CysGly, γ GluCys, GSH и HrTau (табл. 1). Повышение уровней Gly, Ser и Cys в обеих опытных группах, возможно, связано с перераспределением функциональной значимости реакций, катализируемых цистатионин- β -синтазой. Данный фермент катализирует как минимум 5 реакций, в том числе реакцию конденсации Hcy и Ser с образованием Ctn. В плазме крови концентрация фермента увеличилась в 1,3 раза, а уровень H_2S снижался (с $13,5 \pm 0,30$ до $11, 0,55$ мкМ, здесь и далее $p < 0,05$) при введении ТАА в течение 1 мес., что дает возможность предположить, что активны лишь те реакции, которые не связаны с наработкой H_2S . Цистатионин активно расходуется на синтез цистеина, что подтверждается достоверным повышением концентрации последнего в обеих экспериментальных группах. Однако уровень Ctn значимо снижался только при введении ТАА в течение 1 мес. В плазме крови после введения ТАА в течение 3 мес. повышались уровни цистатионин- β -синтазы (в 2,6 раза) и H_2S (в 1,2 раза). Данные изменения могут быть связаны с активацией реакций, участвующих в наработке H_2S и соответствующих продуктов реакций: лантионина, гомолантионина либо цистатионина.

Значимое повышение концентрации Met в печени крыс группы 3 указывает на нарушение трансметилирования, а не реметилирования, т.к. уровень Hcy не повышался, а даже имел тенденцию к снижению. Высокие уровни Gly, CysGly и γ GluCys в печени крыс опытных групп 3 и 4 могут быть связаны с разнонаправленным изменением скорости синтеза GSH. В пользу этого предположения для группы 4 свидетельствует повышение активности ГТП в плазме крови (в 1,4 раза) и уровня общего GSH в печени, а для группы 3 – снижение уровня общего GSH в печени. ГТП – мембраносвязанный фермент, а печень занимает лишь 3 место по распределению активности фермента в органах человека [5]. Известно, что глутатион регулирует выживаемость

клеток, иммунную функцию, а также фиброгенез, а его синтез в основном зависит от доступности цистеина и активности γ -глутамилцистеинсинтетазы [10].

Синтез Тау в печени крыс снижался в обеих опытных группах (более выражено в группе 3), а основным его источником становилась СА, а не НрТау. Снижение уровней СА и CSA возможно связано со снижением активности цистеиндиоксигеназы. На это указывает и высокий уровень Cys. Снижение уровня Тау и повышение уровня Gly в печени, а также повышение уровня Тау в плазме, возможно, связано с нарушением синтеза желчных кислот и некрозом гепатоцитов.

Таблица 1. Уровни серосодержащих соединений, а также серина и глицина, в печени крыс после введения ТАА, нмоль/г

Исследуемый показатель	Контроль 1	Контроль 2 (перфуз.)	ТАА – 1 мес.	ТАА – 3 мес.
Группа	1	2	3	4
СА	2,6±0,23	3,3±0,51	1,0±0,21*	1,4±0,25*
CSA	6,8±0,87	2,3±0,51*	1,6±0,37*	2,3±0,34*
HCA	232,1±27,05	173,2±12,17	104,3±9,81*	297,3±23,21
Ser	428,6±34,82	423,4±64,73	1043,4±62,13*	1195,4±107,08*
Gly	2768,0±125,15	3223,4±185,87	3504,4±103,18*	3378,9±140,78*
НрТау	420,1±58,61	269,5±31,47*	1794,7±438,96*	2033,1±517,04*
Тау	7405,5±531,52	5285,1±656,31*	3666,2±631,64*	4564,4±454,51*
Met	28,9±1,89	38,9±1,55*	43,2±2,31*	32,6±2,02
Ctn	13,1±0,95	9,170±1,06*	7,3±0,99*	13,7±1,89
Cys	167,8±8,43	210,7±18,58	350,5±21,25*	441,1±93,53*
Hcy	0,80±0,068	0,73±0,067	0,75±0,085	1,1±0,21
CysGly	71,4±2,38	90,1±3,25*	81,7±2,76*	102,6±6,78*
γ GluCys	59,6±4,04	54,9±2,77	86,9±5,74*	121,3±8,96*
GSH	4389,9±196,74	3820,6±136,45*	3580,0±179,03*	5125,0±256,67*

Примечание: * – статистически достоверные изменения по сравнению с контрольной группой 1, $p < 0,05$

Согласно литературным данным, введение низких доз ТАА вызывало центрлобулярный некроз, гиперплазию желчных протоков, а также снижение уровней олеиновой, линолевой кислот и повышение содержания фосфолипидов, конъюгированных желчных кислот в сыворотке крови. Авторы статьи связывали эти изменения с ингибированием энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а не с активным синтезом эндогенных желчных кислот [7]. В пользу этого говорит повышение уровня общего билирубина в плазме крови в 5,3 и 4,2 раза при введении ТАА в течение 1 и 3 мес. В плазме крови активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в обеих опытных группах не повышалась, что соответствует литературным данным [11, 6]. Такое явление связывают с ростом коллагеновых волокон в печени [3, 11].

Серин является одним из компонентов фосфолипидов, которые входят в состав клеточных мембран. Фосфотидилсерин образуется в обратимой реакции из фосфатидилэтаноламина и серина. Нами установлено, что при введении ТАА в течение 1 мес. в печени достоверно повышались уровни EA (в 1,5 раза) и α ABA (в 20,5 раза), а через 3 мес. – только уровень α ABA (в 13,6 раза). Повышение уровня HCA и снижение уровня GSH в печени могут быть связаны с острыми эффектами ТАА и указывают на возникновение оксидативного стресса уже через 1 мес. Значимое повышение уровней аминоктиолов (кроме Hcy) и продуктов γ -глутамильного цикла (CysGly, γ GluCys) может быть обусловлено прямым действием ТАА, который является источником восстановленной серы. Уровни Met и Ctn в группе 4 по сравнению с контролем не изменились, что указывает на восстановление первой реакции транссульфурирования в печени.

В плазме крови также наблюдался схожий характер аминокислотного дисбаланса. Введение ТАА в течение 1 и 3 мес. вызывало повышение уровней Ser, Gly, Тау, Met и CysGly (табл. 2). Различия проявлялись в снижении уровней HCA и Hcy при введении ТАА в течение 1 мес, которые также наблюдались и в печени. Эти данные частично согласуются с исследованиями, в которых показано, что триацетамидный цирроз печени значительно увеличивает содержание свободных аминокислот, в том числе Ser, Gly и Met в плазме крови крыс-самок, а уровень Тау имеет лишь тенденцию к повышению [6]. Из всех исследованных сывороточных белков снижался только уровень альбумина, повышалась активность щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, но активность АлАТ, АсАТ не изменялась, как и в наших исследованиях [6]. В плазме крови животных опытных групп также наблюдалось повышение уровней α ABA (более чем в 15 и 9 раз соответственно) и EA (более 1,4 раза), что указывает на повреждение мембран гепатоцитов.

Восстановление уровней метионина и цистатионина в печени до контрольных значений при введении ТАА в течение 3 мес. может быть обусловлено формированием метаболической адаптации.

Таблица 2. Уровни серосодержащих соединений, а также серина и глицина, в плазме крови крыс после введения ТАА, мкМ

Исследуемый показатель	Контроль 1	Контроль 2 (перфуз.)	ТАА – 1 мес.	ТАА – 3 мес.
Группа	1	2	3	4
СА	0,67±0,116	0,55±0,080	0,64±0,085	0,78±0,107
CSA	0,56±0,047	0,55±0,118	0,55±0,056	0,69±0,049
HCA	0,45±0,026	0,56±0,091	0,12±0,021*	0,34±0,077
Ser	105,4±2,33	111,9±3,93	212,8±17,56*	218,8±20,72*
Gly	168,2±5,32	166,5±9,92	283,6±15,67*	268,7±17,80*
HpTau	2,4±0,26	2,6±0,21	2,4±0,64	2,6±0,29
Tau	154,5±8,19	151,2±14,92	262,2±13,02*	210,3±7,71*
Met	34,8±0,88	35,3±2,08	45,5±3,20*	46,0±2,11*
Ctn	2,2±0,48	2,3±0,36	1,8±0,36	1,8±0,28
Cys	68,6±8,32	59,3±4,65	83,9±7,52	71,4±4,41
Hcy	5,3±0,52	5,8±0,35	3,8±0,38*	3,8±0,48
CysGly	1,5±0,09	1,6±0,11	2,1±0,14*	2,1±0,13
γGluCys	8,2±0,95	8,8±0,82	9,1±0,62	8,5±0,90
GSH	40,0±3,35	45,6±6,57	44,8±4,44	33,0±5,14

Примечание: * – статистически достоверные изменения по сравнению с контролем, $p < 0,05$

При сравнении контрольных групп между собой статистически значимых различий в содержании низкомолекулярных серосодержащих соединений в плазме крови не установлено (табл. 2). Уровень гомоцистеина в печени контрольной группы крыс после перфузии составил $0,73 \pm 0,067$ нмоль/г. Он значимо не отличался от уровня гомоцистеина в неперфузированной печени ($0,80 \pm 0,068$ нмоль/г). Следует отметить, что после перфузии наблюдалось значимое снижение уровней CSA, HpTau, Tau, Ctn и GSH в печени крыс (табл.1). Отсутствовала корреляция между уровнями гомоцистеина в плазме крови и печени крыс после введения ТАА в течение 1 и 3 мес.

В корковом веществе почек концентрации серосодержащих соединений и соотношения между ними находились в пределах контрольных значений. После введения ТАА в течение 1 мес. в почках повышался лишь уровень γ GluCys (с $257,2 \pm 30,40$ до $366,5 \pm 31,65$ нмоль/г), а в течение 3 мес. – только уровень общего GSH (с $939,2 \pm 81,79$ до $2589,7 \pm 306,28$ нмоль/г), что может указывать на активацию синтеза глутатиона в почках, подобное явление было зарегистрировано и в печени. Транссульфурирование и реметилирование гомоцистеина, синтез таурина в почках не нарушены. В пользу этого предположения свидетельствуют неизменные уровни Met, Hcy, Ctn, Cys, а также СА, CSA, HpTau и Tau во всех сроках и статистически значимое повышение уровня Gly (с $4300,3 \pm 179,32$ до $6558,56 \pm 412,90$ нмоль/г) после введения ТАА в течение 3 мес. Уровень Ser при введении ТАА в течение 1 мес. повышался (с $416,9$ [404,3; 437,1] до $481,0$ [455,4; 528,1] нмоль/г), но уровни Hcy и Cys соответствовали контрольным значениям. Вероятно, наработка Ser осуществлялась в обратной серинсульфгидразной реакции из цистеина. Отсутствовала какая-либо корреляция между уровнями гомоцистеина в плазме крови и почках крыс после введения ТАА в течение 1 и 3 мес.

Выводы

1. Введение тиацетамида в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 и 3 мес. оказывает значимое влияние на фонд низкомолекулярных серосодержащих соединений в плазме крови и печени крыс. Тиацетамидное поражение печени характеризуется однонаправленными изменениями, проявляющимися в торможении заключительных этапов синтеза таурина, нарушением синтеза глутатиона в печени крыс при отсутствии гипергомоцистеинемии. Синтез таурина в печени ограничен по пути окисления гипотаурина, но не декарбоксилирования цистеиновой кислоты. Примесь крови не оказывает существенного влияния на уровень гомоцистеина в печени. Уровень гомоцистеина в плазме крови не коррелирует с таковым в печени и почках крыс как в контроле, так и в условиях тиацетамидного поражения печени.

2. Тиацетамидный цирроз печени сопровождается повышением в плазме крови крыс концентраций цистатионин-β-синтазы, эндогенного сероводорода, общего билирубина, этаноламина, α-аминомасляной кислоты и активности γ-глутамилтранспептидазы, а также восстановлением транссульфурирования в печени.

Литература (references)

1. Дорошенко Е.М., Новгородская Я.И. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминокислот с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т.9. – №1-2. – С. 135-143. [Doroshenko Ye.M., Novogrodskaya Ya.I. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*. Laboratory diagnostics. Eastern Europe. – 2020. – V.9, N1-2. – P. 135-143. (in Russian)]
2. Дорошенко Е.М., Снежицкий В.А., Лелевич В.В. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т.15, №5. – С. 551-556. [Doroshenko E.M., Snezhitskij V.A., L Lelevich V.V. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Journal of the Grodno State Medical University. – 2017. – V.15, N5. – P. 551-556. (in Russian)]
3. Новгородская, Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И. и др. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т.4, №1. – С. 90-95. [Novogrodskaya Ya., Astrowskaja A., Kravchuk R. i dr. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology. – 2020. – V.4, N1. – P. 90-95. (in Russian)]
4. Almasio P., Bianchi G., Marchesini G. et al. Sulphur amino acid pattern in chronic liver disease // Italian journal of gastroenterology. – 1994. – V.26, N1. – P. 21-25.
5. Chung M.C., Malatesta P., Bosquesi P.L. et al. Advances in drug design based on the amino acid approach: taurine and logues for the treatment of CNS diseases // Pharmaceuticals. – 2012. – V.5. – P. 1128-1146.
6. Fontana L., Moreira E., Torres M.I., Fernández M.I., Ríos A., Sánchez de Medina F., Gil A. Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis // Toxicology. – 1996. – V.106. – P. 197-206.
7. Jeong E.S., Kim G., Shin H.J. et al. Increased serum bile acid concentration following low-dose chronic administration of thioacetamide in rats, as evidenced by metabolomics analysis // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2015. – V.288, N2. – P. 213-222.
8. Jung, Y.S. Metabolism of sulfur-containing amino acids in the liver: a link between hepatic injury and recovery // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2015. – V.38, N7. – P. 971-974.
9. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C. et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function // FASEB Journal. – 2002. – V.16. – P. 15-26.
10. Meister A., Anderson M.E. Glutathione // Annual. Review of Biochemistry. – 1983. – V.52, N1. – P. 711-760.
11. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M. et al. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats // Laboratory Animals. – 2015. – V.49, NS1. – P. 21-29.
12. Xie Y., Wang G., Wang H. et al. Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents // Drug Metabolism and Disposition. – 2012. – V.40, N4. – P. 796-802.

Информация об авторе

Новгородская Яна Иосифовна – аспирант, младший научный сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: yananovogrodskaya@mail.ru

Конфликт интересов: Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограмма «Диагностика и терапия заболеваний» по заданию «Изучить особенности формирования фонда низкомолекулярных серосодержащих соединений в организме при нарушениях функционирования печени», №ГР 20190400.