

## S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН В КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

О. Я. Лукивская, Е. Б. Белоновская, Е. Е. Нарута, И. А. Кузьмицкая, С. Н. Кирко, В. У. Буко

*Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь*

*Введение.* Печёночная энцефалопатия (ПЭ) является наиболее тяжёлым осложнением как острой, так и хронической печёночной недостаточности. Спектр современной фармакотерапии ПЭ ограничен, поэтому поиск дополнительных альтернативных средств для лечения этой патологии актуален.

*Цель исследования* – оценка эффективности применения S-аденозилметионина (SAM) в коррекции экспериментальной ПЭ у крыс.

*Материалы и методы.* В качестве источника SAM применяли отечественный препарат ГепталНАН (Академфарм, Минск). В опыте использовали крыс с ПЭ, индуцированной введением тиаоацетамида (350 мг/кг, в/бр, в течение 3 дней). Препарат SAM в двух дозах (200 и 400 мг/кг) вводили 4-кратно внутривентрикулярно. Для оценки фармакологического эффекта SAM использовали поведенческие тесты, гистологические и биохимические методы исследования.

*Результаты.* Введение SAM улучшало поведенческие реакции животных с ПЭ, снижало уровень аммиака и продуктов азотистого обмена в сыворотке крови, демонстрировало гепатопротективный и антиоксидантный эффекты. Низкая доза SAM (200 мг/кг) снижала смертность у крыс, получавших ТАА, уменьшала содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

*Заключение.* Препарат SAM в условиях экспериментальной ПЭ оказывал защитное действие, улучшая поведенческие реакции, снижая уровень аммиака в крови и оказывая гепатопротективное и антиоксидантное действие.

**Ключевые слова:** печень, тиаоацетамид, печёночная энцефалопатия, аммиак, S-аденозилметионин.

## S-ADENOSYLMETHIONINE IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY

О. Y. Lukivskaya, E. B. Belonovskaya, E. E. Naruta, I. A. Kuzmitskaya, S. N. Kirko, V. U. Buko

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus*

*Background.* Hepatic encephalopathy (HE) is the most severe complication of both acute and chronic liver failure. Current pharmacotherapy options for HE being limited, it necessitates the search for alternative treatments of this pathology.

*Objective* – to evaluate the efficacy of S-adenosylmethionine (SAM) in treatment of experimental HE in rats.

*Materials and methods.* The domestic drug HeptalNAN (Akadempharm, Belarus) has been used as a source of SAM. Rats with thioacetamide-induced HE (350 mg/kg, intraperitoneally, during 3 days) were used in the experiment. SAM in two doses (200 and 400 mg/kg) was administered 4 times via gastric tube. Behavioral tests, biochemical and histological methods were used to evaluate SAM pharmacological effects.

*Results.* The administration of SAM improved behavioral reactions of animals with HE, decreased the serum concentrations of ammonia and nitrogenous wastes, demonstrated hepatoprotective and antioxidant effects. A low dose of SAM (200 mg/kg) reduced rat mortality and decreased serum concentration of TNF- $\alpha$ .

*Conclusion.* SAM showed protective effect in experimental HE by improving behavioral reactions, decreasing blood ammonia concentration and having hepatoprotective and antioxidant effects.

**Keywords:** liver, thioacetamide, hepatic encephalopathy, ammonia, S-adenosylmethionine.

### Автор ответственный за переписку

Лукивская Оксана Ярославовна, канд. биол. наук; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси;  
e-mail: hepatology@bioch.basnet.by

### Corresponding author:

Lukivskaya Oxana, PhD (Biology); Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: hepatology@bioch.basnet.by

### Для цитирования:

S-аденозилметионин в коррекции экспериментальной печёночной энцефалопатии / О. Я. Лукивская, Е. Б. Белоновская, Е. Е. Нарута, И. А. Кузьмицкая, С. Н. Кирко, В. У. Буко // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 166-171. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-166-171>

### For citation:

Lukivskaya OY, Belonovskaya EB, Naruta EE, Kuzmitskaya IA, Kirko SN, Buko VU. S-adenosylmethionine in the treatment of experimental hepatic encephalopathy. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):166-171. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-166-171>

### Введение

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) – одно из наиболее серьёзных осложнений хронических или фульминантных заболеваний печени. ПЭ относится к сложному и потенциально обратимому или прогрессирующему синдрому церебральной дисфункции, который состоит из нейропсихиатрических, когнитивных и моторных компонентов, характеризующемуся широким этиологическим спектром. ПЭ наблюдается у пациентов с циррозом печени и у пациентов с острым поражением печени, как результат декомпенсации функции печени [1]. Патопатология ПЭ многофакторная, однако основную роль в ее развитии играет аммиак, артериальный уровень которого повышен у пациентов с ПЭ, а максимальные концентрации отмечены у пациентов, находящихся в коме [2].

Следует отметить, что взгляд на ключевую роль аммиака в патогенезе ПЭ не изменился на протяжении более чем 100 лет, от опытов М. Ненцкого и И.П. Павлова [3] до настоящего времени [4]. Аммиак, образующийся в толстой кишке (гидролиз белка и мочевины интестинальной микрофлорой), мышцах, почках и др., поступает по воротной вене в печень, где в норме большая его часть включается в орнитиновый цикл, конечным продуктом которого является мочевины. Не включившийся в орнитиновый цикл мочевины аммиак захватывается небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов, где под влиянием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Указанные механизмы способствуют предотвращению попадания токсических продуктов в системный кровоток.

При печеночной энцефалопатии происходит снижение скорости метаболизма аммиака и других токсинов в печени. При этом аммиак попадает в артериальную циркуляцию и затем в мозг, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывая отёк мозга и структурные нарушения астроцитов. Результатом этого становится широкий спектр неврологических нарушений, от субклинических мозговых дисфункций до комы.

Основным элементом стратегии в лечении ПЭ является снижение уровня аммиака в крови посредством угнетения выработки и абсорбции аммиака в желудочно-кишечном тракте и удаления его из кровяного русла. В патогенетической терапии ПЭ применяют ограничения пищевых белков и введение различных средств, снижающих уровень аммиака, в частности неабсорбируемых дисахаридов (лактозула, лактитол), и некоторых противомикробных агентов (рифаксимидин, неомицин) [5]. Для выведения аммиака из плазмы крови используют соединения, стимулирующие метаболические процессы, устраняющие аммиак (L-орнитин- L-аспартат, бензоат натрия, фенилацетат и др.). Следует отметить,

что средства для лечения ПЭ ограничены, к тому же имеют определённые риски, связанные с их употреблением [6].

S-Аденозилметионин (SAM) является ключевым метаболитом синтеза глутатиона и донором метильных групп в реакциях трансметилирования. SAM используется в клинике для лечения как хронических (стеатогепатиты, циррозы печени), так и острых заболеваний печени [7]. Снижение уровня SAM и повышение концентрации предшественника его синтеза, метионина, наблюдается у пациентов с острым поражением печени и ПЭ [8].

SAM в виде монопрепарата или в комбинации с другими гепатопротекторами оказывает выраженный терапевтический эффект при остром поражении печени, вызванном различными факторами, однако без явных признаков нейротоксичности [9-11].

Снижение уровня аммиака крови у пациентов с ПЭ, получавших SAM, было продемонстрировано давно [12], однако препарат не нашел широкого применения в клинике для лечения ПЭ. В последние годы показана роль диметиларгинина, ингибитора NO, в опосредовании нейрохимических нарушений в головном мозге при ПЭ [13]. SAM снижал уровень диметиларгинина в головном мозге крыс с острым поражением печени [14], что в сочетании с ингибированием основного провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  и известными антиоксидантными свойствами SAM [9] открывает новые перспективы применения SAM при ПЭ.

**Цель исследования** – оценка влияния отечественного препарата SAM – ГепталНАН (Академфарм, Минск) – на развитие экспериментальной ПЭ у крыс.

### Материалы и методы

В опыте использованы белые крысы-самцы линии Вистар с начальной массой 260-300 г. Кормление животных осуществлялось стандартным рационом вивария. Крысы имели постоянный доступ к еде и питью. Для моделирования ПЭ выбрана токсическая модель с использованием тиацетамида (ТАА), рекомендованная Международным обществом печёночной энцефалопатии и метаболизма азота (JSHEN) [15].

ТАА (350 мг/кг массы тела, в/бр) вводили в течение 3 дней с интервалом 24 часа. Спустя 12 часов после каждой инъекции ТАА для предотвращения гипогликемии и нарушения электролитного баланса животным вводили раствор Рингера-Локка (10% глюкоза, хлориды натрия, калия и кальция) из расчета 25 мг/кг массы, подкожно. В качестве средства коррекции изучаемой патологии использовали коммерческий препарат ГепталНАН (Академфарм, Минск), содержащий в одной таблетке 400 мг S-аденозинметионина

(SAM). Введение препарата проводили по следующей схеме: 1-й этап – за сутки до первого введения ТАА, в двух дозах – 200 или 400 мг/кг массы; 2-й этап – за 3 часа до каждого введения ТАА, в двух дозах – 200 или 400 мг/кг массы.

Препарат SAM вводили внутривенно, с помощью зонда. Контрольные животные получали воду в эквивалентных объемах. Взвешивание животных производили ежедневно. Оценка психоневрологического статуса животных, их поведения и рефлекторно-сенсорных функций проводилась каждые два часа, начиная с момента первого введения ТАА [16], с использованием балльной системы, от 0 до 4: 0 – нормальное поведение; 1 – легкая заторможенность; 2 – снижение двигательной активности, ухудшение контроля за телодвижением; 3 – глубокая атаксия, отсутствие спонтанного рефлекса выпрямления; 4 – полное отсутствие рефлекса выпрямления, отсутствие болевой реакции. Экспериментальный протокол соответствовал международным стандартам проведения эксперимента с животными (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС).

После декапитации у крыс забирали печень, предварительно взвесив её, и кровь для последующего приготовления сыворотки. Для гистологических исследований образцы печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX-41 с цифровой фотокамерой Olympus C-5060 (Япония).

В сыворотке крови определяли активность аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, а также содержание глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, креатинина, аммиака посредством биохимического автоматического анализатора BS-300 (Mindray, Китай). Уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке определяли с набором реактивов ELISA, IBL Int. GmbH (Germany).

В печени определяли содержание восстановленного глутатиона [17] и МДА [18] в виде субстанций, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС). Нарботку активных форм кислорода оценивали на хемилюминометре ХЛМ-003 («Бикап», Россия) в НАДН-зависимой реакции с усилением люцигенином.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического (M)  $\pm$  стандартная ошибка среднего арифметического (SEM). Данные проанализированы посредством однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с post hoc тестом Тьюки. Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Смертность животных после развития ПЭ на фоне введения ТАА составляла около 43% (табл. 1). Введение крысам с ПЭ SAM в низкой дозе (200 мг/кг) снижало этот показатель, тогда как препарат в дозе 400 мг/кг существенно не влиял на смертность животных.

**Таблица 1.** – Функциональные показатели у крыс с ТАА-индуцированной печеночной энцефалопатией (ПЭ), получавших SAM

**Table 1.** – Functional parameters in rats with TAA-induced hepatic encephalopathy (HE) administered with SAM

Показатели	Контроль (n=6)	ПЭ (n=14)	ПЭ+ SAM (200 мг/кг) (n=14)	ПЭ+ SAM (400 мг/кг) (n=15)
Смертность крыс, %	0	42,8	28,6	46,7
Вес животных, г	273,3 $\pm$ 5,11	295,0 $\pm$ 4,12 <sup>a</sup>	293,8 $\pm$ 4,41 <sup>a</sup>	287,5 $\pm$ 4,53
Вес печени, г	7,6 $\pm$ 0,32	12,7 $\pm$ 0,41 <sup>a</sup>	11,4 $\pm$ 0,33 <sup>ab</sup>	11,1 $\pm$ 0,36 <sup>ab</sup>
Относительный вес печени, %	2,8 $\pm$ 0,14	4,3 $\pm$ 0,13 <sup>a</sup>	3,9 $\pm$ 0,12 <sup>ab</sup>	3,9 $\pm$ 0,12 <sup>ab</sup>

Примечания: здесь и далее: a –  $p < 0,05$  по отношению к контролю; b –  $p < 0,05$  по отношению к группе ПЭ

У животных с ПЭ достоверно увеличивался вес печени и относительный вес печени (отношение вес печени/вес тела  $\times 100$ ), при этом масса тела крыс существенно не изменялась. Введение SAM в обеих дозах достоверно снижало показатели абсолютного и относительного веса печени (табл. 1), что является косвенным указанием на уменьшение воспалительно-пролиферативных процессов в печени.

SAM оказывал позитивный эффект на поведенческие реакции у крыс с ПЭ (табл. 2).

Указанный эффект проявлялся дозозависимо, где препарат в дозе 400 мг/кг оказывал более выраженное действие по сравнению с SAM в дозе 200 мг/кг. Полученные данные указывают на снижение нейротоксических проявлений острого фульминантного гепатита, вызванного введением ТАА под влиянием SAM.

У животных, получивших инъекции тиацетамида, в печени наблюдались выраженные патоморфологические изменения. Определялись обширные центрилобулярные некрозы, сопровождающиеся интенсивной полиморфно-клеточной инфильтрацией с нарушением балочного строения в этих зонах (рис. 1А). Изменения гепатоцитов характеризовались деструктивными изменениями в виде гидропической и очаговой жировой дистрофии цитоплазмы, наличия кариолизиса.

**Таблица 2.** – Поведенческая оценка (градация поведения, в % от общего числа животных в группе) при завершении эксперимента у крыс с ТАА-индуцированной печеночной энцефалопатией (ПЭ), получавших SAM

**Table 2.** – Behavioral evaluation (gradation of behavior, % from the total amount of animals per group) at the end of the experiment in rats with TAA-induced hepatic encephalopathy (HE) administered with SAM

Градация поведения	Контроль вивария	ПЭ	ПЭ+SAM (200 мг/кг)	ПЭ+SAM (400 мг/кг)
0	100	-	-	-
1	-	-	-	-
2	-	25	50	62,5
3	-	37,5	30	37,5
4	-	37,5	20	-

Имелись признаки фиброзного расширения одиночных портальных трактов и центральных вен (рис. 1Б), в отдельных случаях – формирование мостовидного фиброза. Степень патоморфологических изменений в печени соответствовала картине выраженного острого фульминантного гепатита. В группах животных, получавших SAM в дозах 200 и 400 мг/кг, явного улучшения гистологической картины печени не наблюдалось.

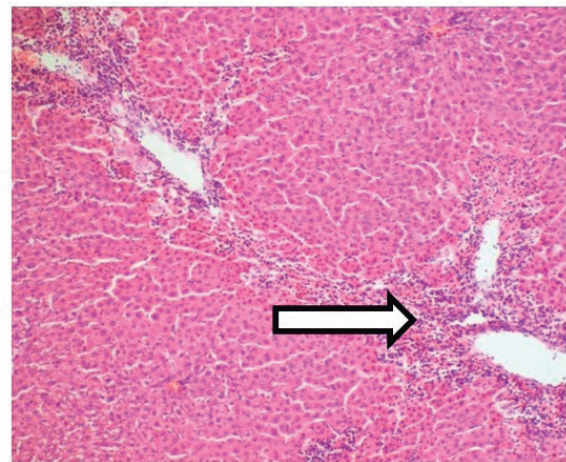
Все биохимические показатели сыворотки крови, представленные в таблице 3, были статистически достоверно повышены у крыс с печеночной энцефалопатией. Введение SAM в обеих дозах снижало либо нормализовало до контрольного уровня активности АСТ и АЛТ, содержание билирубина, креатинина и мочевой кислоты сыворотки (табл. 3), тогда как на активность щелочной фосфатазы влияла только высокая доза SAM.

Уровень мочевины сыворотки крови и содержание глюкозы крови достоверно снижались под влиянием высокой дозы SAM (400 мг/кг). Аммиак сыворотки крови снижался со статистической достоверностью также только под влиянием SAM в дозе 400 мг/кг.

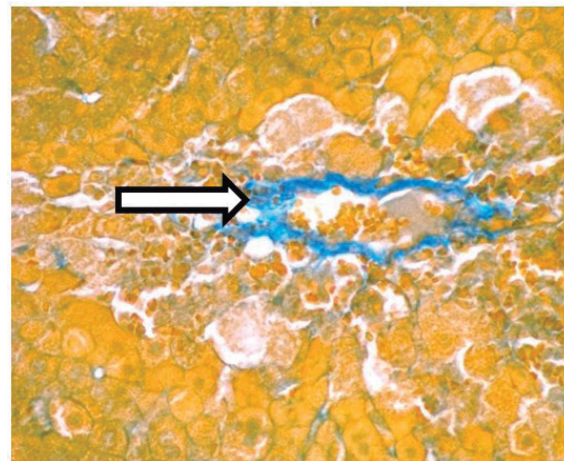
У животных с ПЭ в сыворотке крови резко повышался уровень основного провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  (табл. 3). Введение SAM в дозе 200 мг/кг достоверно снижало этот показатель, который, однако, всё равно многократно превышал контрольный уровень. В то же время высокая доза SAM существенно не изменяла данный показатель.

Оценку прооксидантно-антиоксидантного статуса в печени крыс с ПЭ проводили, оценивая генерацию активных форм кислорода с помощью хемилюминесценции, содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов (ТБКРС) и содержания восстановленного глутатиона (GSH).

А



Б



**Рисунок 1.** – Гистологическая картина печени крыс после введения ТАА. А. – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ . Массивные центрилобулярные некрозы с инфильтрацией, дегенеративные изменения гепатоцитов. Стрелкой обозначен участок некроза. Б. – окраска азаном по Маллори,  $\times 400$ . Избыток соединительной ткани вокруг расширенной центральной вены. Стрелкой обозначена зона перивенулярного фиброза

**Figure 1.** – Histological picture of the rat liver after the administration of TAA. A. – staining with hematoxyline and eosine,  $\times 100$ . Massive centrilobular necroses with infiltration, deherenerative changes of hepatocytes. Arrow – zone of necrosis. B. – staining with asan according to Mallory,  $\times 400$ . An excess of connective tissue around enlarged central vein. Arrow – zone of perivenular fibrosis

Уровень хемилюминесценции, усиленной люцигенином, и характеризующий наработку супероксиданиона, повышался у животных с ПЭ примерно в 2 раза по сравнению с контролем (табл. 4).

При введении SAM в дозе 200 мг/кг этот показатель снижался по сравнению с контролем, однако без статистической достоверности. Введение высокой дозы SAM (400 мг/кг) статистически достоверно угнетало наработку супероксиданиона. Содержание ТБКРС в печени опытных крыс было также повышено, и только высокая доза SAM снижала уровень конечных продук-

**Таблица 3.** – Биохимические показатели сыворотки крови у крыс с ТАА-индуцированной печеночной энцефалопатией (ПЭ), получавших SAM

**Table 3.** – Biochemical parameters in serum of rats with TAA-induced hepatic encephalopathy (HE) administered with SAM

Показатели	Контроль	ПЭ	ПЭ+ SAM (200 мг/кг)	ПЭ+ SAM (400 мг/кг)
Глюкоза, ммоль/л	5,22±0,22	7,15±0,34 <sup>a</sup>	5,19±0,23 <sup>b</sup>	6,55±0,58
Билирубин, мкмоль/л	12,57±0,577	37,3±1,39 <sup>a</sup>	26,2±1,42 <sup>a b</sup>	24,85±1,51 <sup>a b</sup>
АЛТ, Е/л	50,67±2,472	216,8±7,6 <sup>a</sup>	148,3±5,5 <sup>a b</sup>	153,6±5,92 <sup>a b</sup>
АСТ, Е/л	123,7±2,231	226,6±9,9 <sup>a</sup>	169,4±8,3 <sup>a b</sup>	171,1±7,08 <sup>a b</sup>
Щелочная фосфатаза, Е/л	149,3±5,62	245,8±16,7 <sup>a</sup>	213,3±11,6 <sup>a</sup>	194,4±7,83 <sup>a b</sup>
Мочевина, ммоль/л	5.057±0.235	10.7±0.95 <sup>a</sup>	8.95±0.77 <sup>a</sup>	8.17±0.59 <sup>a b</sup>
Креатинин, мкмоль/л	59,58±2,629	85,8±6,14 <sup>a</sup>	61,84±2,65 <sup>b</sup>	65,83±3,20 <sup>b</sup>
Мочевая кислота, мкмоль/л	39.12±1.441	58.44±3.25 <sup>a</sup>	44.33±2.52 <sup>b</sup>	40.18±2.78 <sup>b</sup>
Аммиак, мкмоль/л	46,72±3,160	101,6±6,09 <sup>a</sup>	90,4±4,67 <sup>a</sup>	86,0±2,836 <sup>ab</sup>
ФНО-α, пг/мл	4,4±0,39	26,7±2,16 <sup>a</sup>	15,9±1,02 <sup>a b</sup>	25,5±3,94 <sup>a</sup>

**Таблица 4.** – Показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия в печени крыс с ТАА-индуцированной печеночной энцефалопатией (ПЭ), получавших SAM

**Table 4.** – Parameters of prooxidant-antioxidant equilibrium in the liver of rats with TAA-induced hepatic encephalopathy (HE) administered with SAM

Показатели	Контроль	ПЭ	ПЭ+ SAM (200 мг/кг)	ПЭ+ SAM (400 мг/кг)
GSH, мкмоль/г ткани	1,53±0,20	0,55±0,08 <sup>a</sup>	0,99±0,13 <sup>a b</sup>	1,09±0,16 <sup>b</sup>
ТБКРС, нмоль/г ткани	22,15±1,09	31,35±1,32 <sup>a</sup>	33,72±1,48 <sup>a</sup>	26,3 ±1.12 <sup>ab</sup>
Хемилюминесценция, имп/сек на 1 мг белка, ×10 <sup>3</sup>	47,0±5,44	91,4±10,35 <sup>a</sup>	76,4±12,3 <sup>a</sup>	56,4±12,6 <sup>b</sup>

тов ПОЛ. В то же время SAM в обеих дозах достоверно увеличивала уровень восстановленного глутатиона в печени, выраженный дефицит которого был отмечен у животных с печеночной энцефалопатией.

### Выводы

Введение SAM крысам с ПЭ, индуцированной тиаоацетамидом, оказывало положительное влияние на развитие данной экспериментальной патологии, улучшая поведенческие реакции животных. Кроме того, SAM проявлял выраженный гепатопротективный эффект, на что указывало снижение активности цитолитических ферментов в сыворотке крови под влиянием вводимого препарата. Высокая доза SAM (400 мг/кг) уменьшала сывороточные концентрации аммиака и вовлечённых в его метаболизм продуктов азотистого обмена (мочевина, креатинин, мочевая кислота). Также нами продемонстрировано антиоксидантное действие SAM в крови и печени у крыс с ПЭ. Суммируя вышеизложенное, можно предложить использование SAM как препарата с хорошо известной степенью клинической безопасности, в качестве альтернативного средства в комбинированном лечении пациентов с ПЭ. В то же время следует тщательно подбирать клинически релевантную дозу SAM для лечения данной патологии, поскольку в нашем эксперименте только более низкая доза SAM (200 мг/кг) снижала смертность у крыс, получавших ТАА, проявляла противовоспалительный эффект, уменьшая содержание ФНО-α в сыворотке крови.

### References

- Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Medical Science Monitor*. 2011;17(2):RA53-63. doi:10.12659/msm.881387.
- Chen SJ, Wang LJ, Zhu Q, Cai JT, Chen T, Si JM. Effect of H pylori infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(12):1914-1918. doi:10.3748/wjg.14.1914.
- Nencki M, Pawlow I, Zaleski J. Über den ammoniakgehalt des blutes under der organe und die harnstoffbildung bei den saugethieren. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1896;37(1):26-51. (German).
- Shawcross DL, Olde Damink SW, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metabolic Brain Disease*. 2005;20(3):169-179. doi: 10.1007/s11011-005-7205-0.
- Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. Management of hepatic encephalopathy: A primer. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(7):569-577. doi: 10.1177/1060028016645826.
- Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2010;70(9):1131-1148. doi: 10.2165/10898630-000000000-00000.
- Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2019;7(6):2482-2493. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550.
- Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A, James JH, Cummings MG, Abel RM, Deindoerfer F. Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. *American Journal of Surgery*. 1974;127(1):40-47. doi:10.1016/0002-9610(74)90009-9.

9. Lee SY, Ko KS. Protective effects of S-adenosylmethionine and its combinations with taurine and/or betaine against lipopolysaccharide or polyinosinic-polycytidylic acid-induced acute hepatotoxicity. *Journal of Cancer Prevention*. 2016;21(3):152-163. <https://doi.org/10.15430/JCP.2016.21.3.152>.
10. Schmid RD, Hovda LR. Acute hepatic failure in a dog after xylitol ingestion. *Journal of Medical Toxicology*. 2016;12(2):201-205. doi:10.1007/s13181-015-0531-7.
11. Song Z, Zhou Z, Chen T, Hill D, Kang J, Barve S, McClain C. S-adenosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2003;14(10):591-597. doi:10.1016/s0955-2863(03)00116-5.
12. De Caprio M, Carbone G, Cerotto GM, Corbosiero L, Vitale A. Behavior of ammonemia during treatment of chronic/hyperammonemic hepatopathy with S-adenosyl-L-methionine. *Clinical Therapeutics*. 1980;92(6):587-602.
13. Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, Richelmi P, Vairetti M. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(17):5131-5137. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5131.
14. Czarnańska A, Milewski K, Jaźwiec R, Zielińska M. Intracerebral administration of S-adenosylhomocysteine or S-adenosylmethionine attenuates the increases in the cortical extracellular levels of dimethylarginines without affecting cGMP. *Neurotoxicity Research*. 2017;31(1):99-108. doi:10.1007/s12640-016-9668-7.
15. Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V, Ferenci P, Albrecht J, Blei AT; Members of the ISHEN Commission on Experimental Models of HE. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver International*. 2009;9(6):783-788. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02034.x.
16. Farjam M, Dehdab P, Abbassnia F, Mehrabani D, Tanideh N, Pakbaz S, Imanieh MH. Thioacetamide-induced acute hepatic encephalopathy in rat: behavioral, biochemical and histological changes. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2012;14(3):164-170.
17. Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfide in biological samples. *Methods in Enzymology*. 1981;77:373-382. doi: 10.1016/s0076-6879(81)77050-2.
18. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*. 1978;52:302-310. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6).

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Лукивская Оксана Ярославовна, канд. биол. наук; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: [hepatology@bioch.basnet.by](mailto:hepatology@bioch.basnet.by), ORCID: 0000-0001-9701-8749

Белонувская Елена Брониславовна; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: [ms.belonovskaya@yandex.ru](mailto:ms.belonovskaya@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-8354-4606

Нарута Елена Евграфовна, канд. биол. наук; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: [naruta@list.ru](mailto:naruta@list.ru), ORCID: 0000-0002-0817-9071

Кузьмицкая Ирина Анатольевна; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: [renochka2008@rambler.ru](mailto:renochka2008@rambler.ru).

Кирко Сергей Николаевич; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: [skirko2002@yahoo.com](mailto:skirko2002@yahoo.com), ORCID: 0000-0002-6573-3139

Буко Вячеслав Ульянович / Buko Vyacheslav, д-р биол. наук, профессор; Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси; e-mail: [vu.buko@tut.by](mailto:vu.buko@tut.by), ORCID: 0000-0001-5638-1314

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

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Lukivskaya Oxana, PhD (Biology); Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: [hepatology@bioch.basnet.by](mailto:hepatology@bioch.basnet.by), ORCID: 0000-0001-9701-8749

Belonovskaya E. B.; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: [ms.belonovskaya@yandex.ru](mailto:ms.belonovskaya@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-8354-4606

Naruta E. E.; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: [naruta@list.ru](mailto:naruta@list.ru), ORCID: 0000-0002-0817-9071

Kuzmitskaya Irina; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: [renochka2008@rambler.ru](mailto:renochka2008@rambler.ru).

Kirko Siarhei; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: [skirko2002@yahoo.com](mailto:skirko2002@yahoo.com), ORCID: 0000-0002-6573-3139

Buko Vyacheslav, PhD, MD (Biology), Professor; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: [vu.buko@tut.by](mailto:vu.buko@tut.by), ORCID: 0000-0001-5638-1314

Поступила: 31.10.2019

Принята к печати: 11.11.2019

Received: 31.10.2019

Accepted: 11.11.2019