

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИФІБРОЗНО АКТИВНОСТІ ПІОГЛІТАЗОНУ, БЕТА НУ ТА S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІНУ НА МОДЕЛІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ, ІНДУКОВАНОГО CCL₄ ТА ВИСОКОЖИРОВОЮ ДІЄТОЮ

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИФІБРОЗНО АКТИВНОСТІ ПІОГЛІТАЗОНУ, БЕТА НУ ТА S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІНУ НА МОДЕЛІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ, ІНДУКОВАНОГО CCL₄ ТА ВИСОКОЖИРОВОЮ ДІЄТОЮ – Шеститижневе введення CCl₄ щурам, які утримувались на високожировій дієті, спричинило розвиток стеатозу та цирозу печінки, що супроводжувалося гіпергомоцистеїнією, гальмуванням процесів метилювання та порушенням обміну аденозину в печінці. Піоглітазон, бета н та S-аденозилметіонін попереджували розвиток стеатозу печінки. Піоглітазон та бета н виявляли значну антифіброзну дію, що асоціювалося із зниженням рівня гомоцистеїну в сироватці крові, відновленням активності ферментів метилювання та нормалізацією обміну аденозину в печінці. Антифіброзна активність S-аденозилметіоніну була незначною.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИФИБРОЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПИОГЛИТАЗОНА, БЕТАИНА И S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА НА МОДЕЛИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У КРЫС, ИНДУЦИРОВАННОГО CCL₄ И ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТОЙ – Шестинедельное введение CCl₄ крысам, которые пребывали на высокожировой диете, вызвало развитие стеатоза и цирроза печени, что сопровождалось гипергомоцистеинемией, угнетением процессов метилирования и нарушением обмена аденозина в печени. Пиоглитазон, бетаин и S-аденозилметионин предупреждали развитие стеатоза печени. Пиоглитазон и бетаин имели значительную антифиброзную активность, что ассоциировалось со снижением уровня гомоцистеина в сыворотке крови, восстановлением активности ферментов метилирования и нормализацией обмена аденозина в печени. Антифиброзная активность S-аденозилметионина была незначительной.

THE ANTIFIBROTIC ACTIVITY OF PIOGLITAZONE, BETAINE AND S-ADENOSYLMETHIONINE ON MODEL OF LIVER CIRRHOSIS IN RATS, INDUCED BY CCL₄ AND HIGH-FAT DIET – The administration of CCl₄ and high-fat diet during 6 weeks induced of liver steatosis and cirrhosis, that was accompanied with hyperhomocysteinemia, hypomethylation and disturbance of adenosine metabolism in liver. Pioglitazone, betaine and S-adenosylmethionine prevented liver steatosis. Pioglitazone and betaine have considerable antifibrotic activity that associated with decrease of serum homocysteine level, restoration of methylation enzymes activity and adenosine metabolism in liver. Antifibrotic activity of S-adenosylmethionine was insignificant.

Ключові слова: цирроз печінки, піоглітазон, бета н, S-аденозилметіонін.

Ключевые слова: цирроз печени, пиоглитазон, бетаин, S-аденозилметионин.

Key words: liver cirrhosis, pioglitazone, betaine, S-adenosylmethionine.

ВСТУП Стеатоз печінки є не лише основним морфологічним субстратом неалкогольного стеатогепатиту, але й кофактором інших хронічних захворювань печінки: хронічного гепатиту С, алкогольно хвороби печінки, гемохроматозу, токсичних (медикаментозних) уражень [5]. Доведено, що стеатоз індукує печінковий фіброгенез та пришвидшує прогресування фіброзу печінки. Серед механізмів фіброгенно дії стеатозу печінки розглядають інсулінорезистентність, гіперпродукцію прозапальних цитокінів, оксидативний стрес

[5]. Не виключено, що до формування фіброзу печінки за умов стеатозу причетне і порушення обміну гомоцистеїну [17]. Патогенну дію надлишку гомоцистеїну пов'язують з гальмуванням процесів метилювання, гомоцистеїнуванням білків, ініціюванням оксидативного стресу, непрямую вазоконстрикторною дією [23], і саме ці чинники тою чи іншою мірою залучені в процес формування фіброзу печінки. Не дивлячись на значний прогрес в розкритті механізмів печінкового фіброгенезу, досі не запропоновано дієво антифіброзно терапію. Дослідження останніх років дозволяють виділити низку лікарських засобів, які потенційно можуть гальмувати розвиток стеатозу печінки: антиоксиданти, інсулінові сенситайзери, донори метильних груп. Проте їх вплив на процеси печінкового фіброгенезу мало вивчений.

Метою роботи стало дослідження антифіброзно активності піоглітазону, бета ну та S-аденозилметіоніну на моделі цирозу печінки у щурів, індукованого CCl₄ та високожировою дієтою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 45 білих щурах-самцях. Контрольна (1) група тварин перебувала на фізіологічній дієті, яка містила жири, вуглеводи (відповідно 16 % та 60 % від загального калоражу), казеїн, целюлозу, суміш вітамінів і солей. Для створення умов, наближених до формування фіброзу печінки на тлі стеатозу, у щурів чотирьох дослідних груп (2, 3, 4, 5) введення фіброгенного гепатотоксину CCl₄ доповнювали утриманням на високожировій дієті (ВЖД). 40 % розчин CCl₄ на соняшниковій олії вводили інтрагастрально в дозі 0,3 мл/100 г від маси тіла двічі на тиждень протягом 6 тижнів [2]. ВЖД була створена за рахунок збільшення квоти жирів до 50 % від загального калоражу при зменшенні квоти вуглеводів до 26 %, і по відношенню до фізіологічної дієти була ізокалорійною, містила однакову кількість білків, вітамінів, солей [9]. Тварини 3, 4 та 5 груп, відповідно, отримували: піоглітазон – 3 мг/кг, бета н – 250 мг/кг, S-аденозилметіонін – 50 мг/кг 5 днів на тиждень протягом 6 тижнів [8, 13]. Дослід виконано згідно з правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин. В якості маркерів печінкового фіброгенезу визначали вміст трансформуючого фактора росту - бета-1 (ТФР-бета-1) імуноферментним методом (набір Alpco Diagnostics, США), вміст гідроксипроліну та ретинодіів у печінці, гіалуронату в сироватці крові [18, 19]. У якості маркерів стеатозу визначали вміст тригліцеридів, холестерину в печінці уніфікованими методами, загальний вміст фосфоліпідів та х фракцій у ліпідному екстракті печінки [1]. У сироватці крові визначали вміст загального гомоцистеїну імуноферментним методом (набір Axis-Shield, Англія). Вміст аденозину в сечі визначали методом тонкошарової хроматографії [16]. В постміто-

хондріальній фракції гомогенату печінки визначали активність ферментів метилування – бета нгомоцисте нметилтрансферази (КФ 2.1.1.5), S-аденозилметіонінсинтази (КФ 2.5.1.6) [4], активність ферментів нуклеотидного обміну – S-аденозилгомоцисте нгідролази (КФ 3.3.1.1), апірази (КФ 3.6.1.5), 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5), аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) [6, 12], а також активність маркерних ферментів оксидативного стресу – NADPH-оксидази та тіоредоксинредуктази [7, 14]. Статистичну обробку результатів проводили в “MS Excel XP”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Введення CCl_4 протягом 6 тижнів щурам, яких утримували на ВЖД, спричинило розвиток тяжкого стеатозу та фіброзу печінки (табл. 1). Вміст тригліцеридів та холестерину в печінці зріс, відповідно, в 2,0 та 2,1 раза, порівняно з групою інтактних тварин, а вміст загальних фосфоліпідів знизився на 17 %. Значно зменшився рівень фосфатидилхоліну в печінці (у 2,3 раза), який, як відомо, забезпечує транспорт ліпідів, при зростанні рівнів лізофосфатидилхоліну та сфінгомієліну (в 3,3 та 1,9 раза відповідно). Про інтенсивні процеси фіброгенезу у тварин цієї групи свідчить зростання вмісту ТФР-бета-1 в сироватці крові в 6,8 раза, падіння вмісту ретино дів в печінці в 2,2 раза, зростання вмісту гіалуронату в сироватці крові та гідроксипроліну в печінці (в 2,3 та 3,1 раза відповідно). Вірогідним є порівняно з контрольно групою збільшення селезінкового індексу, наявність асцити у більшості тварин свідчить про формування маніфестного цирозу печінки.

Вірогідним є порівняно з контрольно групою збільшення селезінкового індексу, наявність асцити у більшості тварин свідчить про формування маніфестного цирозу печінки.

Піоглітазон значною мірою попереджав надмірне накопичення тригліцеридів і холестерину, падіння вмісту фосфатидилхоліну та накопичення лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну в печінці циротичних тварин. Піоглітазон виявляв значну антифіброзну дію. Зокрема, вміст ТФР-бета-1 в сироватці крові та гідроксипроліну у печінці був вдвічі меншим ніж у тварин 2 групи, вірогідно зменшилися спленомегалялія та частота асцити. Вплив бета ну та S-аденозилметіоніну (S-AM) на вміст ліпідів та фосфоліпідів у печінці був співставним з таким у піоглітазону, однак вміст сфінгомієліну виявляв лише тенденцію до нормалізації. Антифіброзний ефект бета ну був дещо меншим, ніж піоглітазону. Зокрема вміст ТФР-бета-1 сироватці крові та гідроксипроліну у печінці був, відповідно, в 1,8 та 1,4 раза меншим ніж у тварин 2 групи. S-аденозилметіонін виявляв незначну антифіброзну активність: не дивлячись на помітне зниження рівня ТФР-бета-1, вміст гіалуронату зменшився на 16 %, а вміст гідроксипроліну виявляв лише тенденцію до зниження.

Таблиця 1. Вплив піоглітазону, бета ну та S-аденозилметіоніну на показники стеатозу і фіброзу печінки у щурів (M±m)

Показники	Інтактний контроль, n=8	ВЖД + CCl_4 , n=10	ВЖД + CCl_4 + піоглітазон, n=9	ВЖД + CCl_4 + бета н, n=9	ВЖД + CCl_4 + S-AM, n=9
	1	2	3	4	5
Маса печінки/ маса тварини *100	2,76±0,10	4,23±0,11*	3,58±0,14*	3,78±0,10*#	3,85±0,12*#
Тригліцериди печінки, мкмоль/г	16,3±0,67	32,6±1,44*	21,2±1,26*#	26,3±1,20*#	21,1±1,54*#
Холестерин печінки, мкмоль/г	6,72±0,38	14,1±0,80*	8,83±0,47*#	10,5±0,54*#	11,8±0,61*#
Загальні фосфоліпіди, мкмоль/г печінки	26,5±0,83	21,9±0,68*	24,0±0,63*#	23,5±0,74*	24,1±0,82*
Фосфатидилхолін печінки, мкг/мг білка	14,8±0,32	6,54±0,30*	12,1±0,23*#	10,9±1,03*#	12,4±1,03*#
Лізофосфатидилхолін печінки, мкг/мг білка	0,35±0,021	1,14±0,088*	0,63±0,038*#	0,77±0,029*#	0,85±0,024*#
Сфінгомієлін печінки, мкг/мг білка	2,29±0,24	4,34±0,29*	3,08±0,24*#	3,49±0,16*	3,72±0,16*
ТФР-бета-1 сироватки крові, мкг/л	1,76±0,32	11,9±0,90*	5,99±0,679*#	6,51±0,68*#	6,27±0,61*#
Ретино ди печінки, мкг/г	154±10,0	70,6±3,7*	125±7,0*#	105±5,6*#	90,9±6,5*#
Гіалуронат сироватки крові, нг/мл	69,7±5,14	162±8,59*	96,0±6,19*#	117±6,18*#	136±6,17*#
Гідроксипролін печінки, мкг/г	396±29,9	1223±55,0*	721±57,5*#	897±56,0*#	1021±58,3*
Маса селезінки/ маса тварини *100	0,38±0,02	0,71±0,03*	0,50±0,02*#	0,56±0,02*#	0,61±0,02*#
Частота асцити, %	0	80,0*	22,2*#	33,3*#	44,4*#

Примітки: 1. * – вірогідна різниця стосовно 1 групи; 2. # – вірогідна різниця щодо 2 групи.

Формування цирозу печінки на тлі стеатозу супроводжувалось розвитком гіпергомоцисте немі (табл. 2) та виразним гальмуванням процесів метилування в печінці, про що свідчать вірогідне зниження активності бета нгомоцисте нметилтрансферази, S-аденозилметіонінсинтази та зростання коефіцієнта фосфатидилетаноламін / фосфатидилхолін (останній є продуктом метилування фосфатидилетаноламіну). Екскреція аденозину з сечею у щурів із цирозом зросла в 3,8 раза. Виявилось, що причиною накопичення аденозину є зростання активності S-аденозилгомоцисте нгідролази та 5'-нуклеотидази та падіння активності аденозиндезамінази в печінці. Застосування піоглітазону та бета ну значною мірою попереджувало розвиток гіпергомоцисте немі, гіпометилування в печінці та надмірне накопичення аденозину у циротичних щурів. У групі “S-аденозилметіонін” також реєструвалось вірогідне

зниження рівня гомоцисте ну в сироватці крові, проте його вплив на процеси метилування виявився мінімальним. S-аденозилметіонін меншою мірою, ніж піоглітазон та бета н, протидіяв накопиченню аденозину.

У групі тварин з моделлю цирозу печінки активність NADPH-оксидази - провідного продуцента вільних радикалів кисню зросла втричі, а активність антиоксидантного ферменту тіоредоксинредуктази знизилась в 1,8 раза, що є ознакою активації процесів оксидативного стресу. Необхідно зазначити, що у групах тварин, які отримували піоглітазон, бета н чи S-аденозилметіонін, активність NADPH-оксидази вірогідно знизувалась та зростала активність тіоредоксинредуктази в печінці порівняно з групою “нелікованих” тварин.

Таким чином, шеститижневе введення CCl_4 щурам, яких утримували на ВЖД, спричинило розвиток як стеатозу, так і тяжкого фіброзу печінки. Так, зростання

Таблиця 2. Вплив піоглітазону, бета ну та S-аденозилметіоніну на вміст продуктів та активність ферментів метилування, нуклеотидного обміну та оксидативного стресу у щурів (M±m)

Показники	Інтактний контр- роль, n=8	ВЖД + CCl ₄ , n=10	ВЖД + CCl ₄ + піоглітазон, n=9	ВЖД + CCl ₄ + бета н, n=9	ВЖД + CCl ₄ + S-AM, n=9
	1	2	3	4	5
Гомоцисте н сироватки крові, мкмоль/л	4,13±0,36	10,8±0,56*#	7,25±0,53*#	6,95±0,46*#	7,04±0,45*#
Бета нгомоцисте нметилтрансфераза печінки	7,48±0,35	4,46±0,31*#	6,25±0,29*#	5,46±0,30*#	3,69±0,32*
S-аденозилметіонсинтази печінки	3,16±0,14	1,51±0,13*#	2,64±0,14*#	2,20±0,13*#	1,69±0,13*
Фосфатидилхолін печінки, мкг/мг білка	14,8±0,32	6,54±0,30*	12,1±0,23*#	10,9±1,03*#	12,4±1,03*#
Фосфатидилетаноламін печінки, мкг/мг білка	5,80±0,32	9,26±0,52*	7,06±0,43*#	7,47±0,34*#	7,83±0,62*
Фосфатидилетаноламін / фосфатидилхолін	0,39±0,019	1,47±0,15*	0,59±0,042*#	0,76±0,09*#	0,70±0,05*#
Аденозин сечі, мкмоль/ ммоль креатиніну	5,01±0,38	18,8±0,76*#	9,87±0,55*#	12,0±0,60*#	14,4±0,78*#
S-аденозилгомоцисте н-гідролаза печінки	2,74±0,22	5,79±0,26*#	3,63±0,20*#	4,33±0,21*#	5,01±0,21*#
Апіраза печінки	4,28±0,24	5,10±0,31	4,87±0,31	4,77±0,28	4,88±0,29
5'-нуклеотидаза печінки	4,12±0,23	6,83±0,35*	5,20±0,27*#	5,60±0,24*#	5,93±0,41*
Аденозиндезаміназа печінки	250±11,3	143±10,1*	209±8,48*#	177±7,58*#	172±7,08*#
NADPH-оксидаза печінки	1,32±0,06	3,98±0,17*	2,52±0,18*#	2,98±0,17*#	2,45±0,19*#
Тіоредоксинредуктаза печінки	5,60±0,23	3,11±0,21*	4,23±0,16*#	3,81±0,14*#	4,66±0,26*#

Примітки. 1. Активність ферментів подано в нмоль/хв на 1 мг білка; 2. * – вірогідна різниця стосовно 1 групи; 3. # – вірогідна різниця стосовно 2 групи.

вмісту тригліцеридів, холестерину при зниженні вмісту загальних фосфоліпідів є типовими ознаками ожиріння печінки, а суттєве збільшення сироваткових рівнів ТФР-бета-1 та гіалуронату, зниження вмісту ретино дів та зростання вмісту гідроксипроліну в печінці свідчать про інтенсивний печінковий фіброгенез. Можна стверджувати, що у більшості тварин цієї групи фіброз печінки досягнув своєї термінальної стадії – цирозу з явищами портальної гіпертензії (спленомегалія, асцит).

Ми показали, що формування фіброзу печінки на тлі стеатозу супроводжується розвитком гіпергомоцисте немії. А також вважаємо, що гіпергомоцисте немія, яка виникає в результаті порушення обміну гомоцисте ну при ураженні печінки, надалі стає самостійним профіброгенним чинником, адже раніше ми продемонстрували, що хронічне навантаження тіолактоном гомоцисте ну індукуює фіброз печінки в інтактних щурів [2].

Отримані нами дані свідчать, що у тварин із цирозом гальмуються процеси метилування в печінці, про що свідчить зростання коефіцієнта фосфатидилетаноламін / фосфатидилхолін, зниження активності бета-нгомоцисте нметилтрансферази та S-аденозилметіонсинтази в печінці. Реакції метилування необхідні для синтезу фосфоліпідів, креатину, обміну катехоламінів, і є ключовим елементом епігенетично регуляції активності генів та білків, включаючи і ті, що причетні до фіброгенезу [20]. Ми показали, що при цирозі має місце накопичення аденозину в результаті зростання активності S-аденозилгомоцисте н-гідролази (каталізує гідроліз аденозилгомоцисте ну до гомоцисте ну і аденозину), 5'-нуклеотидази (здійснює дефосфорилування АМФ до аденозину) та зниження активності ферменту деградації аденозину – аденозиндезамінази в печінці. Як відомо, надлишок аденозину здатний стимулювати фіброгенну трансформацію зірчастих клітин печінки в колаген-продукуючі фібробласти [3].

Ми підтвердили той факт, що формування цирозу печінки на тлі стеатозу супроводжується активацією оксидативного стресу, ознакою чого є зниження активності тіоредоксинредуктази та зростання активності NADPH-

оксидази в печінці. Виявлялись ознаки посилення процесів мембранно ліпопероксидації: вміст лізофосфатидилхоліну в печінці зростає, тоді як вміст його попередника фосфатидилхоліну знижувався. Лізофосфоліпід є відомими регуляторами клітинних реакцій, і, зокрема, посилюють продукцію фіброгенних цитокінів, стимулюють проліферацію печінкових фібробластів [21]. До активації процесів оксидативного стресу у циротичних тварин причетна і гіпергомоцисте немія, оскільки гомоцисте н підтримує іони перехідних металів у відновленому стані, необхідному для утворення активних форм кисню [23], а останні є головними транскрипційними активаторами фіброгенно трансформації зірчастих клітин та продукції фіброгенних медіаторів [15]. Додатковим внеском у формування фіброзу при ВЖД може бути порушення обміну сфінголіпідів. Ми виявили зростання вмісту сфінгомеліну, який при деградації до сфінгозину здатний стимулювати проліферацію і контрактильність печінкових фібробластів [11].

Наші дані свідчать, що застосування бета ну спричинило значний регрес стеатозу печінки у щурів, що проявлялось зниженням вмісту тригліцеридів і холестерину, зростанням кількості загальних фосфоліпідів та фосфатидилхоліну в печінці. Бета н виявляв істотну антифіброзну активність, що супроводжувалось суттєвим зниженням вмісту ТФР-бета-1 та гіалуронату в сироватці крові, гідроксипроліну в печінці та зростанням вмісту ретино дів в печінці. Виявлена нами антистеатогенна і антифіброгенна активність донора метильних груп бета ну, очевидно, зумовлена як його гіпогомоцисте немічною дією внаслідок відновлення активності ферментів метилування та нуклеотидного обміну, так і антиоксидантними властивостями. S-аденозилметіонін також досить ефективно протидіяв накопиченню ліпідів у печінці та нормалізував вміст фосфатидилхоліну. В той же час вплив S-аденозилметіоніну на процеси фіброгенезу був помітно меншим, ніж у бета ну. Зокрема, при вірогідному зниженні рівнів ТФР-бета-1 та гіалуронату в сироватці крові, вміст гідроксипроліну в печінці виявляв лише

тенденцію до нормалізації. Отримані нами дані дозволяють вказати деякі гіпотези стосовно меншо, ніж очікувалось, антифіброзно активності S-аденозилметіоніну. По-перше, не дивлячись на гіпогомосте немічну дію, донор метильних груп S-аденозилметіонін не усував гіпометилування в печінці. По-друге, надлишок S-аденозилметіоніну може виявитись додатковим джерелом аденозину в печінці, який чинить профіброгенну дію.

Як свідчать наші дані, піоглітазон мав потужну антистеатогенну та антифіброзну дію, що підтверджується позитивною динамікою відповідних біохімічних маркерів стеатозу та фіброзу печінки. Піоглітазон відносно до нового класу інсулінових сенситайзерів, які діють як агоністи гамма-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR γ). Слід зазначити, що інсулінорезистентність є патогенетичним чинником не лише стеатогенезу, але і фіброгенезу [5]. Є також підстави вважати, що PPAR γ -рецептори безпосередньо задіяні в процесах печінкового фіброгенезу, оскільки, як нещодавно було показано, що у мишей, нокаутованих по гену PPAR γ , прискорюється розвиток фіброзу печінки [22]. Ми продемонстрували, що регрес фіброзу і стеатозу печінки при застосуванні піоглітазону супроводжувався зниженням вмісту гомосте ну в сироватці крові, зростанням активності ферментів метилування та нормалізацією обміну аденозину в печінці. Не виключено, що ще одним чинником формування фіброзу може бути інактивация PPAR γ -рецепторів в умовах гіпергомосте немі, адже нещодавно в дослідях *in vitro* виявлена здатність гомосте ну конкурентно зв'язуватись з PPAR γ -рецепторами [10].

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення клінічно ефективності глітазонів та донорів метильних груп як антифіброзних препаратів у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, які перебігають на тлі стеатозу та гіпергомосте немі.

ВИСНОВКИ 1. Шеститижневе введення CCl_4 щурів, які утримувались на високожировій дієті, спричинило розвиток стеатозу та цирозу печінки, що супроводжувалось гіпергомосте немією, гальмуванням процесів метилування та порушенням обміну аденозину в печінці.

2. Піоглітазон, бета н та S-аденозилметіонін значною мірою попереджали розвиток стеатозу печінки.

3. Піоглітазон і бета н виявляли значну антифіброзну активність, що асоціювалось із зниженням рівня гомосте ну в сироватці крові, відновленням активності ферментів метилування та нормалізацією обміну аденозину в печінці. Антифіброзна активність S-аденозилметіоніну виявилась незначною.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пентюк А.А., Гуцол В.И., Яковлева О.А. и др. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферроцианидом аммония // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 457-460.
2. Пентюк Н.О. Вплив гіпергомосте немі на формування CCl_4 -індукованого фіброзу печінки у щурів // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5. – С. 33-37.
3. Chan E.S., Montesinos M.C., Fernandez P. et al. Adenosine A(2A) receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis / Br. J. Pharmacol. – 2006. – № 148(8). – P. 1144-1155.

4. Chiang P.K., Cantoni G.L. Activation of methionine for transmethylation. Purification of the S-adenosylmethionine synthetase of bakers' yeast and its separation into two forms // J Biol Chem. – 1977. – Vol. 252, № 13. – P. 4506-4513.

5. El-Zayadi A.-R. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer // World J. Gastroenterol. – 2008. – № 14(26). – P. 4120-4126.

6. Frassetto S.S., Dias R.D., Sarkis J.J. Characterization of an ATP diphosphohydrolase activity (APYRASE, EC 3.6.1.5) in rat blood platelets // Mol. Cell Biochem. – 1993. – Vol.129. – P. 47-55.

7. Fukui T., Ishizaka N., Rajagopalan S. et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats // Circ. Res. – 1997. – № 80(1). – P. 45-51.

8. Ganesan B., Buddhan S., Jeyakumar R., Anandan R. Protective Effect of Betaine on Changes in the Levels of Membrane-bound ATPase activity and Mineral Status in Experimentally Induced Myocardial Infarction in Wistar Rats // Biol. Trace Elem. Res. – 2009. – № 8. – P. 543-557

9. Harris R.B., Zhou J., Youngblood B.D. et al. Effect of repeated stress on body weight and body composition of rats fed low- and high-fat diets // Am. J. Physiol. – 1998. – № 275. – P. 1928-1938.

10. Hayden M. Homocysteine competes for the peroxisome proliferator-activated receptor nuclear receptors // J. Cardiometab. Syndr. – 2008. – № 3(1). – P. 70-71.

11. Ikeda H., Watanabe N., Ishii I. et al. Sphingosine 1-phosphate regulates regeneration and fibrosis after liver injury via sphingosine 1-phosphate receptor 2 // J. Lipid Res. – 2009. – № 50(3). – P. 556-564.

12. Isa Y., Tsuge H., Hayakawa T. Effect of vitamin B6 deficiency on S-adenosylhomocysteine hydrolase activity as a target point for methionine metabolic regulation // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2006. – Vol.52, № 5. – P. 302-306.

13. Kucera O., Cervinkov6 Z., Lotkov6 H. et al. Protective effect of S-adenosyl-methionine against galactosamine-induced injury of rat hepatocytes in primary culture // Physiol. Res. – 2006. – № 55(5). – P. 551-560.

14. Lu J., Papp L.V., Fang J. et al. Inhibition of Mammalian thioredoxin reductase by some flavonoids: implications for myricetin and quercetin anticancer activity // Cancer Res. – 2006. – № 66(8). – P. 4410-4418.

15. Novo E., Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis // Fibrogenesis & Tissue Repair. – 2008. – № 1(5). – P. 1755-1769.

16. Pull I., McIlwain H. Metabolism of 14Cadenine and derivatives by cerebral tissues, superfused and electrically stimulated // Biochem J. – 1972. – № 126. –P. 965-973.

17. Robert K., Nehme J., Bourdon E. et al. Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver // Gastroenterology. – 2005. – № 128(5). – P. 1405-1415.

18. Siddiqi N.J., Alhomida A.S. Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues // J. Biochem. Mol. Biol. – 2003. – № 36(2). – P. 154-158.

19. Wang C.C., Hodges R.E. Jr., Hill D.L. Colorimetric determination of all-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid // Anal. Biochem. – 1978. – № 89(1). – P. 220-224.

20. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // Crit. Rev. Toxicol. – 2006. – № 33(2). – P. 105-136.

21. Xu M.Y., Porte J., Knox A.J. et al. Lysophosphatidic acid induces alphavbeta6 integrin-mediated TGF-beta activation via the LPA2 receptor and the small G protein G alpha(q) // Am. J. Pathol. – 2009. – № 174(4). – P. 1264-1279.

22. Yang L., Chan C.C., Kwon O.S. et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in liver fibrosis / Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – № 291(5). – P. 902-911.

23. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms / Biofactors. – 2009. – № 35(2). – P. 120-129.

Отримано 10.02.10