

# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА И МЕЛАТОНИНА В ОТНОШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АЗИДОТИМИДИН

*Курбат М.Н., Кравчук Р.И., Островская О.Б.*

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

**Введение.** В клинике для проведения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции активно используется лекарственное средство азидотимидин (зидовудин, AZT), который, как показано [1, 2], обладает гепатотоксическим эффектом. В связи с этим поиск и оценка лекарственных средств, предупреждающих нарушение структурной организации и функциональной активности печени при лечении данным препаратом, является актуальной задачей современной гепатологии.

В отношении лечебного эффекта S-аденозилметионина, являющегося донором метильного радикала, имеются противоречивые данные. По данным Benz C, Angermubler S. [3] S-аденозилметионин уменьшал апоптоз первичных гепатоцитов, индуцированный желчной кислотой. На основании этого был сделан вывод о том, что S-аденозилметионин может быть полезным фактором при лечении заболеваний печени. Однако, имеется ряд публикаций, в которых не выявили защитного эффекта S-аденозилметионина при повреждении печеночной ткани [4]. Гепатопротекторные эффекты мелатонина также изучены недостаточно [5].

**Цель.** Выявить защитный эффект S-аденозилметионина (SAM) и мелатонина (MT) на структуру печени крыс при длительном воздействии лекарственного средства азидотимидин (AZT).

**Методы исследования.** Эксперимент выполнен на 42-х особях белых беспородных крыс-самцов массой 200-240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария без ограничения доступа к воде. Крысы были разделены на 6 групп: контрольную и пять опытных по 7 особей в каждой группе. Все препараты вводили внутривенно (в/в) через зонд в суспензии на 0,9% растворе натрия хлорида. Животные 1-й опытной группы получали мелатонин в дозе 3 мг/кг/сутки на протяжении 14 сут («Мелатонин»), 2-й группы – SAM в дозе 10 мг/кг/сутки 14 сут («SAM»), 3-й группы – AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 21 сутки («AZT»). Животным 4-й группы на фоне AZT вводили мелатонин, начиная с 8-го дня применения AZT («AZT+MT»), 5-й группы – на фоне AZT вводили SAM по схеме 4-ой группы («AZT+SAM»). Контрольные животные получали в/в эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида. За 12 часов до забоя животных лишали пищи с сохранением воды в качестве источника питья. Умерщвление животных осуществляли путем одномоментной декапитации гильотинным способом с отбором образцов печени для морфологического исследования, которые фиксировали 10% забуференным раствором формалина для световой микроскопии. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты и их обсуждение.** Первоначально было изучено влияние курсового введения каждого гепатопротективного препарата (мелатонина и S-аденозилметионина) на структуру печени крыс.

Гистоархитектоника печеночной ткани животных, получавших мелатонин, соответствовала печени контрольных крыс. Вокруг части портальных трактов наблюдалась незначительная инфильтрированность лимфоцитарно-макрофагальными клеточными элементами. В различных участках долики регистрировались единичные мелкие очаги лимфоцитарной инфильтрации, состоящие из 7-10 клеток (свойственные печени нелинейных интактных крыс). Интенсивность окрашивания цитоплазмы гепатоцитов как в области центральных вен, так и по периферии классических печеночных долек выражена одинаково. Выявлялись многочисленные двуядерные гепатоциты. Синусоидные капилляры были в основном в норме, у двух особей местами наблюдалось их расширение с явлением гемостаза.

Гистоархитектоника печеночной ткани животных, получавших S-аденозилметионин, в основном также соответствовала структуре печени контрольных крыс. Однако у 50% животных несколько более была выражена инфильтрированность портальных трактов и чаще регистрировались мелкие очаги внутридолевой инфильтрации, содержащие 10-15 клеточных элементов. Цитоплазма гепатоцитов перипортальной области окрашена темнее, чем в гепатоцитах вокруг центральных вен, что, скорее всего, обусловлено большим содержанием в клетках цитоплазматических органелл и может свидетельствовать о метаболическом напряжении в этих областях печеночной долики. У 80% животных в части гепатоцитов в различных участках долики наблюдалось локальная «опустошенность» цитоплазмы при полной сохранности ядра. В отдельных клетках ядра были неотчетливые, напоминающие тени. У животных данной экспериментальной группы отмечалась умеренная реакция со стороны микрососудистого русла, что проявлялось сужением синусоидных капилляров на большей части долики, и особенно в области центральной вены, местами их локальным расширением.

Через 21 сутки после введения AZT по описанной схеме балочная структура печени сохранена. Регистрировались неоднозначные умеренно выраженные структурные изменения в печени в пределах долики.

Микроскопически у 3-х животных наблюдалась более выраженная по сравнению с контролем и группами «SAM» и «Мелатонин» лимфогистиоцитарная инфильтрация (ЛИИ) в области некоторых портальных трактов. Практически у всех животных отмечалось проникновение воспалительного инфильтрата в различные участки долики печени с формированием мелких и средних очаговых скоплений в просвете синусоидов (5-25 клеток воспалительного инфильтрата). Обнаруживались единичные гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой (возможно, гибнущие). Так же, как и в группе «SAM», цитоплазма гепатоцитов в перипортальной области выглядела темнее, чем в центролобулярной.

У животных, которым на фоне AZT вводили мелатонин, печень сохраняла обычную дольчатую архитектуру. Регистрировалась менее

выраженная ЛГИ вокруг портальных трактов по сравнению с азидотимидиновой группой. У большинства животных наблюдалась незначительная внутридольковая мелкоочаговая инфильтрация в различных участках долики печени с формированием скоплений из 5-10 клеток, и лишь у одного их число достигало 50. Интенсивность окрашивания цитоплазмы гепатоцитов в централобулярной и в перипортальной областях выглядела одинаково.

У животных, которым на фоне AZT вводили SAM, по сравнению с животными группы «AZT» сохранялись общие черты в реакции основных тканевых и клеточных элементов печени, однако, имелись некоторые особенности. Микроскопически так же, как и на 21 сутки после воздействия только AZT, наблюдалась слабовыраженная ЛГИ вокруг некоторых портальных трактов. Однако у всех животных снижалось число внутридольковых воспалительных инфильтратов, с формированием преимущественно мелкоочаговых скоплений клеток в просветах синусоидных капилляров. Интенсивность окрашивания цитоплазмы гепатоцитов в централобулярной и в перипортальной областях выравнивалась и не регистрировалась локальная «опустошенность» цитоплазмы гепатоцитов по сравнению с группой SAM.

**Выводы.** Мелатонин и S-аденозилметионин, рекомендуемые в качестве гепатопротекторных средств, в использованных дозах не приводят к изменению гистоархитектоники печеночной ткани. При этом SAM как моно-препарат в большей степени, чем мелатонин, индуцирует обратимые морфологические изменения в гепатоцитах. При одновременном применении с ингибитором обратной транскриптазы AZT оба препарата минимизируют выраженность внутридольковой воспалительной реакции и ЛГИ портальных трактов и препятствуют развитию патологических процессов в печени в виде гибели отдельных гепатоцитов. Таким образом, S-аденозилметионин и мелатонин в использованных дозах обладают защитным эффектом в отношении гепатотоксического действия AZT.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антиретровирусная терапия: наиболее частые побочные эффекты / М. Доценко [и др.] // Рецепт. – 2007. – № 4. – С. 104-110.
2. Курбат, М. Н. Гепатотоксичность стартовой схемы антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / Курбат М. Н., В. М. Цыркунов, И. А. Кондратович // Медицинская панорама – 2015. – № 1. – С. 3-6.
3. Effect of S-adenosylmethionine versus tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes / C. Benz [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1998 – Vol. 28, № 7. – P. 577-583.
4. Ramani, K. Methionine adenosyltransferases in liver health and diseases / K. Ramani, S. C. Lu. – Liver Res. – 2017. – № 1. – P. 103-111.
5. Применение мелатонина в комбинированной терапии при лечении лекарственного гепатита / С. С. Попов [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 3. – С. 50-53.