

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, 2024

ХЕМОПРЕВЕНТИВНЫЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ АДЕМЕТИОНИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

В.А. ПРИХОДЬКО¹, С.В. ОКОВИТЫЙ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»



Аннотация. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – первичная опухоль печени, происходящая из гепатоцитов, – характеризуется высокой агрессивностью и условно неблагоприятным прогнозом, что делает актуальной проблему ее хемопривенции. Несмотря на многочисленность средств, рассматриваемых в качестве хемопривентивных агентов, их применение в клинической практике ограничено малым объемом и несистематическим характером доказательств их эффективности и безопасности. В настоящей работе рассмотрены известные метаболические и эпигенетические механизмы действия адеметионина (S-аденозил-L-метионина), лежащие в основе его хемопривентивной и противоопухолевой активности в отношении ГЦР.

Ключевые слова: адеметионин, S-аденозил-L-метионин, гепатоцеллюлярный рак, хемопривенция, противоопухолевые средства, хронические заболевания печени.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.А. Приходько, С.В. Оковитый. Хемопривентивный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени.

Терапия. 2024; 10(3): 125–136.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.3.125-136>

125

CHEMOPREVENTIVE AND ANTI-TUMOR POTENTIAL OF ADEMETIONINE IN CASE OF CHRONIC HEPATIC DISORDERS

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITYI S.V.^{1,2}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Saint Petersburg State University

Abstract. Hepatocellular cancer (HCC) is a primary hepatic tumor starting from hepatocytes, is characterized by high aggressiveness and conditionally unfavorable prognosis, which makes the problem of its chemoprevention urgent. Despite the numerous drugs considered as chemopreventive agents, their use in clinical practice is limited by the small volume and unsystematic nature of evidence of their efficacy and safety. Current work considers well known metabolic and epigenetic mechanisms of action of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine), which are laying in the basis of its chemopreventive and antitumor activity against HCC.

Key words: ademetionine, S-adenosyl-L-methionine, hepatocellular cancer, chemoprevention, antitumor drugs, chronic hepatic disorders.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Chemopreventive and anti-tumor potential of ademetionine in case of chronic hepatic disorders.

Therapy. 2024; 10(3): 125–136.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.3.125-136>

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный (печеночноклеточный) рак (ГЦР) — наиболее частая (порядка 85% случаев) первичная злокачественная опухоль печени, происходящая из гепатоцитов. Ежегодно ГЦР выявляется у более чем 900 тыс. человек во всем мире [1]: это 6-й по частоте встречаемости вид рака и 4-я по значимости причина онкологической смертности [2]. В России ГЦР встречается сравнительно редко, однако стандартизованная заболеваемость с 2010 по 2022 г. выросла на 36 и 57% среди мужчин и женщин соответственно [3], что отражает общемировую тенденцию [1].

ГЦР чаще всего (около 80% случаев) развивается на фоне цирроза печени или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС), алкогольного и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), вследствие экзогенных токсических повреждений печени, а также при некоторых наследственных заболеваниях и нарушениях состояния иммунной системы [4]. Хотя стратификация случаев ГЦР по этиологии значительно варьируется между странами и континентами, преобладающими причинами в большинстве регионов являются ВГВ и ВГС [2]. Тем не менее на фоне роста охвата вакцинацией против ВГВ и доступности эффективных препаратов для лечения ВГС возрастает значимость НАСГ как этиологического фактора ГЦР. Так, в США ВГС по-прежнему остается ведущей этиологией ГЦР у мужчин, однако у женщин с 2017 г. 1-е место среди причин стабильно занимает НАСГ [5]. Ожидается, что именно НАСГ станет преобладающей причиной ГЦР в странах с высокими уровнями развития и доходов населения [2].

ГЦР характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом: средняя 5-летняя выживаемость при этой патологии не превышает 20% [6], а 5-летняя частота рецидивов даже после радикального хирургического лечения достигает 70% [7]. Ввиду сложности своевременной диагностики и успешного лечения ГЦР актуальна проблема его первичной и вторичной профилактики в популяциях пациентов высокого риска. Результаты трансляционных и клинических исследований позволили сформулировать различные стратегии общей и этиологически специфичной хемопревенции ГЦР, направленные на коррекцию хронического воспаления, метаболической дисфункции, оксидативного стресса и фиброза печени как доказанных факторов канцерогенеза [7]. Несмотря на многочисленность лекарственных средств и биодобавок, рассматриваемых в качестве хемопревентивных агентов, возможности их применения в рутинной клинической практике ограничены малым объемом и несистематическим характером доказательств их эффективности и безопасности [8].

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAM) — эндогенная аминокислота, обладающая гепатопротекторным, детоксицирующим, антихолестатическим, умеренным холеретическим и антидепрессив-

ным действием. Известные механизмы действия адеметионина включают прямое участие в биосинтетических реакциях, работе антиоксидантных систем и детоксификации желчных кислот и ксенобиотиков. Помимо этого, в последнее время все большее внимание уделяется роли адеметионина как прямого регулятора процессов апоптоза и аутофагии, что опосредует его собственный противоопухолевый эффект и синергизм со многими антинеопластическими агентами [9]. Оригинальный адеметионин в исследованиях демонстрировал эффективность при лечении гепатотоксичности, обусловленной химиотерапией [10].

В настоящем обзоре рассмотрены механизмы фармакологических эффектов адеметионина в контексте его потенциальной хемопревентивной и противоопухолевой активности при ГЦР.

БИОСИНТЕЗ SAM

В печени SAM синтезируется путем реакции между АТФ и метионином, катализируемой преимущественно изоформами I и III метионинаденосилтрансферазы (MAT). MAT-I/III экспрессируется в печени взрослого организма, считается маркером дифференцированного клеточного фенотипа и антионкогеном [11].

При тяжелых повреждениях и циррозе органа наблюдается снижение активности печеночной MAT-I/III на 50–60%, что объясняется как угнетением ее экспрессии (в том числе вследствие метилирования ДНК), так и посттрансляционной ковалентной инактивацией оксидом азота и гидроксильными радикалами. Менее выраженное, но значительное снижение активности MAT-I/III и, как следствие, уменьшение уровня SAM могут присутствовать и у пациентов с прецирротическими стадиями алкогольной болезни печени (АБП) [12]. Нокаут гена MAT-I/III и дефицит SAM предрасполагали мышей к развитию оксидативного стресса и стеатоза печени со спонтанным прогрессированием до стеатогепатита и ГЦР [13]. Напротив, трансфекция MAT-I в клетки ГЦР Huh7 замедляла рост и васкуляризацию опухолей, образованных ими после введения мышам [14].

Одновременно при поражении печени происходит транскрипционная индукция MAT-II, которая в норме является внепеченочной изоформой и реализует отличные от MAT-I/III свойства. MAT-II имеет значительно меньшее сродство к субстрату, принимает незначительное участие в синтезе SAM, но стимулирует синтез ДНК, быструю пролиферацию и дедифференциацию клеток печени. Поскольку SAM служит естественным ингибитором MAT-II, уменьшение его продукции способствует поддержанию активности этой изоформы [13]. Повышение печеночной экспрессии MAT-II отмечено в гепатоцитах, пораженных вирусом гепатита С [15], при частичной гепатэктомии [16], поражении печени тиоацетамидом [17] или этанолом [18] у крыс, а также при ГЦР у человека [19].

УЧАСТИЕ В БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

SAM в качестве кофактора вовлечен в множество анаболических реакций, традиционно объединяемых в пути трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования [11]. К основным первичным реакциям метаболизма SAM относятся деметилирование под действием метилтрансфераз и декарбоксилирование посредством декарбоксилазы SAM.

Метильная группа в составе SAM является химически активной и может переноситься посредством метилтрансфераз на широкий спектр субстратов, включая фосфолипиды, углеводы, гормоны, нейромедиаторы-моноамины, нуклеиновые кислоты и гистоны. Стимуляция синтеза фосфатидилхолина и стабилизация мембран гепатоцитов лежит в основе антицитолитического эффекта SAM, наблюдавшегося в исследованиях при НАСГ [20] и поражениях печени противотуберкулезными препаратами [21].

Декарбоксилированный SAM расходуется в реакциях аминопропилирования с образованием полиаминов спермина и спермидина, принимающих участие в регуляции транскрипции, трансляции и клеточного цикла [11]. Оба этих соединения необходимы для пролиферации гепатоцитов и регенерации ткани печени после ее повреждения [22]. При синтезе спермина и спермидина как побочный продукт образуется метилтиоаденозин (МТА), который может превращаться в метионин и впоследствии в исходный SAM [11].

Спермин способен изменять характер поляризации клеток Купфера и уменьшать продукцию ими провоспалительных цитокинов, что опосредует его противовоспалительное и антифибротическое действие при острых токсических поражениях печени [23]. Тем не менее известно, что спермин играет важную роль в поддержании биосинтетических процессов, антиоксидантной защите и межклеточных взаимодействий клеток ГЦР, а также опосредует уклонение опухоли от иммунного надзора [24]. Кроме этого, для больных ГЦР характерна гиперактивация сперминсинтазы, которая катализирует SAM-зависимое превращение спермидина в спермин [25].

Спермидин и его производные, напротив, стимулируют иммунный ответ на опухолевые антигены, повышают стабильность микротрубочек и предупреждают онкогенез путем индукции аутофагии или апоптоза клеток [26]. Экзогенный спермидин оказывал положительное влияние на течение ишемически-реперфузионного [27] и алкогольного [28] поражения печени, однако не улучшал морфологическую картину печени при экспериментальном НАСГ [29]. У мышей с тетрахлорметан-индуцированным поражением печени спермидин замедлял фиброгенез, снижал риск развития ГЦР и увеличивал общую продолжительность жизни [30]. В условиях *in vitro* он обладал прямой активностью в отношении клеток ГЦР, а также продемонстрировал выраженный синергизм с имму-

нодепрессантом ауранофином [31]. В связи со сказанным сложно однозначно определить, какой вклад участие SAM в биосинтезе полиаминов вносит в его потенциальную противоопухолевую активность.

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

После деметилирования SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который включается в серию последовательных реакций транссульфирования, приводящих к образованию тиолсодержащей аминокислоты цистеина. Цистеин выступает предшественником восстановленного глутатиона, сероводорода и таурина – важнейших эффекторов клеточной антиоксидантной системы. Кроме этого, цистеин необходим для образования кофермента А и железосерных кластеров, выполняющих кофакторную функцию во многих окислительно-восстановительных реакциях [11]. SAM обладает невысокой собственной скэвенджерной активностью, но может принимать участие в хелатировании ионов Fe^{2+} и ингибировать их аутоокисление, что усиливает его антиоксидантный потенциал [32].

Оксидативный и нитрозативный стресс, возникающий на фоне хронического воспаления печени, является фактором образования ДНК-аддуктов, дисрегуляции экспрессии про- и антионкогенов, укорочения и дестабилизации теломер, нарушения репарации ДНК и ингибирования апоптоза клеток. Использование прямых или косвенных антиоксидантов (токоферола, куркумина, глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот и др.) для уменьшения выраженности оксидативного стресса и его последствий рассматривается как одно из перспективных направлений хемопревенции у больных НАСГ, вирусными гепатитами и циррозом печени [33]. Менее однозначной представляется целесообразность применения антиоксидантов при уже развившейся ГЦР, поскольку антиоксиданты могут облегчать ее рост и метастазирование, а также снижать эффективность мультикиназных ингибиторов (сорафениба и др.) [34, 35], используемых в качестве средств 1–2-й линий у больных ГЦР [4].

В экспериментах *in vitro* SAM снижал выраженность оксидативного стресса в клетках ГЦР FaO и эндотелиоцитах HECV, подвергнутых перегрузке высшими жирными кислотами, уменьшая проявления стеатоза и эндотелиальной дисфункции [36]. В клетках Huh7, несущих субгеномный РНК-репликон ВГС, SAM индуцировал супероксиддисмутазы-1/2 и тиоредоксин-1, что сопровождалось снижением уровня вирусной РНК на 50–70% [15]. У мышей введение SAM через час после интоксикации парацетамолом уменьшало проявления оксидативного стресса и образование маркерных парацетамол-белковых аддуктов [37]. Кроме этого, на мышцах, трансгенных по белку-прекурзору амилоида, было показано, что SAM и супероксиддисмутаза обладают выраженным синергизмом при пероральном введении [38].

АНТИХОЛЕСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гидрофобные желчные кислоты (дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, таурохенодезоксихолевая, литохолевая) обладают прооксидантными свойствами, повреждают ДНК и снижают геномную стабильность, способствуя опухолевому перерождению гепато- и холангиоцитов. Избыток желчных кислот изменяет микроокружение опухоли, облегчая ее уклонение от иммунного ответа, инвазию и метастазирование [39].

Антихолестатический эффект SAM связывают со стимуляцией биосинтеза мембранных фосфолипидов, а также с образованием в ходе транссульфирования таурина, участвующего в конъюгации желчных кислот с образованием малотоксичных и легко элиминируемых из организма таурохолатов [40]. Помимо этого, таурин обладает мембранопротекторной и осморегулирующей активностью, связывает токсичные катионы тяжелых металлов и гипохлорную кислоту. На животных моделях АБП, неалкогольной жировой болезни (НАЖБП) и фиброза печени экзогенный таурин уменьшал проявления оксидативного стресса, воспаление и стеатоз гепатоцитов, способствовал конверсии холестерина в желчные кислоты и детоксификации последних [40].

Таурин ингибировал пролиферацию и индуцировал апоптоз клеток HepG2 [41], повышал противоопухолевую активность сорафениба и снижал его иммунотоксичность *in vitro* [42], а также показал потенциальный иммуностимулирующий эффект при применении в комбинации с куркумином и пиперином у больных нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим ГЦР [43].

АНТИФИБРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тяжелый фиброз и цирроз печени – ведущий фактор риска развития ГЦР, в связи с чем использование антифибротических средств рассматривается как основная стратегия ее хемопревенции [7]. Безусловную важность в контексте антифибротической активности SAM имеют его описанные антиоксидантные свойства. В то же время данные экспериментальных исследований позволяют предположить наличие и иных механизмов ингибирования фиброгенеза SAM.

Субъединицы $\alpha 2$ и β MAT-II, кодируемые генами *Mat2a* и *Mat2b* соответственно, играют важную роль в активации звездчатых клеток печени (ЗКП) и запуске процессов фиброгенеза под влиянием трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [44] и лептина [45]. TGF- $\beta 1$ в ЗКП и опухолевых клетках активирует транскрипцию субъединицы p65 ядерного фактора- κB (NF- κB), которая, в свою очередь, является прямым индуктором *Mat2A* [44]. Отметим, что активация NF- κB характерна практически для всех видов хронических поражений печени, включая АБП, НАЖБП, холестатические патологии и вирусные гепатиты [46].

Снижение клеточных уровней SAM вследствие нарушения равновесия MAT-I/II приводит к гипометилированию ДНК, служащему ключевым механизмом эпигенетического регулирования экспрессии генов и трансдифференциации ЗКП [47]. Сайленсинг *Mat2A*, напротив, сопровождается замедлением активации и роста первичных ЗКП [48]. Экзогенный SAM снижал базальную и TGF- $\beta 1$ -индуцированную транскрипцию MAT-II, проколлагена-A1 и α -актина гладких мышц в активированных ЗКП [44]. Введение SAM мышам сопровождалось индукцией фактора Smad7, который выполняет роль не только транскрипционного ингибитора TGF- $\beta 1$, но и косвенного блокатора NF- κB [49, 50]. Индуктор Smad7 пирфенидон демонстрирует высокую активность в отношении идиопатического легочного [51], тубулоинтерстициального [52] и печеночного [53] фиброза, а его производное гидронион (в комбинации с энтекавиром) успешно прошло клиническое испытание II фазы с участием больных фиброзом печени, вызванным ВГВ [54].

Клеточные эффекты лептина зависят от экспрессии как *Mat2a*, так и *Mat2b*. При этом нокдаун *Mat2b* в клетках HepG2 препятствовал активации мишеней лептина STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции-3), ERK (киназа, регулируемая внеклеточным сигналом) и PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа), опосредующих его профиброгенный эффект. SAM уменьшал митогенное действие лептина в культуре HepG2, не влияя на активность STAT3/ERK/PI3K, в то время как его метаболит МТА ингибировал их [45]. Неизвестно, могут ли SAM и/или МТА влиять на эти сигнальные молекулы в ЗКП, или их антифибротический эффект, показанный на моделях *in vivo* [55], реализуется посредством иных механизмов. Значение для антифибротического потенциала SAM может иметь его влияние на сигнальные пути Wnt/ β -катенина, индуцируемые в том числе лептином [56].

В экспериментах на изолированных ЗКП SAM подавлял синтез коллагена I [57], стимулировал его распад путем убиквитинилирования [58], а также препятствовал сокращению клеток, нарушая образование филаментов F-актина и миозина [59]. У крыс SAM (3 мг на килограмм в день) ингибировал печеночную пролилгидроксилазу и уменьшал продукцию коллагена, вызванную воздействием тетрахлорметана, а также снижал риск прогрессии состояния до цирроза печени [55]. МТА в большей степени, нежели SAM, снижал экспрессию генов TGF- $\beta 1$, TGF- α и проколлагена-A1 в печени крыс, подвергнутых хронической интоксикации тетрахлорметаном [60].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

SAM необходим для функционирования всех известных ДНК-метилтрансфераз, переносящих метильную группу на остатки цитозина. При этом SAM, образующийся в результате этого переноса, конкурентно ингибирует ДНК-метилтрансферазы [11]. Отношение

уровней SAM и SAH получило название индекса метилирования, отражающего интенсивность клеточного метилирования ДНК – одного из основных эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов. Нарушения профиля метилирования ДНК и последующие изменения протеома клетки считаются важным фактором патогенеза хронических заболеваний печени, включая алкогольную и неалкогольную жировую болезни, а также их прогрессирования до фиброза и цирроза печени [61, 62]. Поскольку аномальные паттерны метилирования и деметилирования ДНК также являются ранним событием в канцерогенезе, они рассматриваются как потенциальные биомаркеры для выявления ГЦР на начальных стадиях [63].

В экспериментах на животных было установлено, что дефицит SAM, вызванный этионином, этанолом, метионин- и/или холиндефицитными диетами, приводит к деметилированию и активации промоторов онкогенов, вовлеченных в процессы пролиферации, клеточной адгезии и метастазирования [64]. В последующих работах была подтверждена гипотеза, что восполнение этого дефицита способствует восстановлению нормального профиля метилирования ДНК, тем самым предупреждая или замедляя канцерогенез. Экзогенный SAM оказывал дифференциальное влияние на транскриптом опухолевых клеток печени с различным фенотипом (неинвазивных HepG2 и высокоинвазивных SKhep1), в то же время значительно слабее воздействуя на нормальные гепатоциты. При этом увеличение уровня SAM, как возможно было ожидать, не сопровождалось неизбирательным общим повышением степени метилирования ДНК, а приводило к селективному гипер- или гипометилированию различных генов, что приближало параметры метилома опухолевых клеток к нормальным [64].

В клетках ГЦР HepG2 и HuH7 SAM угнетал экспрессию циклина-D1, регулирующего фазовый переход G1/S, фактора пролиферации и лекарственной устойчивости клеток ГЦР E2F1, провоспалительных факторов IKK (киназа I κ B) и NF- κ B (ядерный фактор- κ B), ингибиторов апоптоза BCL2 и XIAP, а также, напротив, индуцировал проапоптотические белки Bax и Bak [65]. SAM эффективно подавлял экспрессию урокиназного активатора плазминогена (uPA) и матричных металлопротеиназ (MMP) в клетках остеосаркомы (LM-7, MG-63) и высокоинвазивных опухолей молочной железы (MDA-231), простаты (PC-3) и толстой кишки (SW-620) [66]. Гиперэкспрессия uPA и активируемых им MMP опосредует эпителиально-мезенхимальный переход и стимулирует неоангиогенез, инвазивный рост и метастазирование ГЦР [67, 68].

В клетках колоректальной аденокарциномы SAM индуцировал экспрессию гистона H2AX, ассоциированного с активацией процессов репарации ДНК, а также уменьшал признаки нестабильности генома [69]. Ингибированию промоторов фактора роста эндотелия сосудов-C (VEGF-C) под влиянием SAM сопутствовало значительное замедление

роста различных линий клеток рака желудка [70]. Кроме этого, в клетках карцином желудка и толстой кишки SAM восстанавливал метилирование промоторов онкогенов c-myc и H-ras, в то же время не влияя на экспрессию онкосупрессора p16 [71].

Обнаружено, что восстановление профиля метилирования ДНК позволяет SAM действовать синергично с деметилирующим агентом децитабином [72], антиметаболитом 5-фторурацилом [73] и ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб, ниволумаб и др.) [74], обладающими клинической эффективностью при ГЦР [75, 76].

ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ

Вероятным промежуточным механизмом антионкогенного действия SAM может выступать ингибирование митогенного эффекта фактора роста гепатоцитов (HGF) [77] с преимущественным воздействием на его AMPK-ветвь [78]. Тем не менее некоторые экспериментальные данные указывают на то, что SAM способен ингибировать и ветвь ERK, а также сигналинг протеинкиназы B (Akt). Именно с этим механизмом, вероятно, был связан его синергизм с селеносодержащими соединениями (селенометионином, метилселеноцистеином, метилселеновой кислотой), обладающими собственной противоопухолевой активностью [79]. Ингибиторы Akt (мирансертиб, веворисертиб) являются эффективными модуляторами опухолевого микроокружения, благодаря чему рассматриваются как потенциальные средства терапии солидных опухолей, включая ГЦР [80].

SAM и его продукт МТА способны повышать экспрессию протеинфосфатазы-1 (PP1), которая модулирует альтернативный сплайсинг регулятора апоптоза Bcl-x. В клетках ГЦР SAM и МТА сдвигают соотношение сплайс-вариантов мРНК гена Bcl-x в сторону преобладания Bcl-x_s (малой изоформы), обладающей проапоптотическими свойствами [81]. Кроме этого, SAM и МТА подавляют транскрипцию бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы (BHMT), тем самым индуцируя стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз опухолевых клеток [82]. Следует отметить, что оба эффекта не наблюдаются в нормальных гепатоцитах [81, 82].

МТА как побочный продукт биосинтеза полиаминов ингибирует скорость-лимитирующие ферменты орнитиндекарбоксилазу (ODC) и декарбоксилазу SAM, гиперэкспрессия которых характерна для клеток печени на пренеопластической и неопластической стадиях [83]. Поскольку индукция ODC происходит раньше, чем значимые нарушения синтеза ДНК в перерождающихся клетках, ингибиторы ODC (эфлорнитин) применяются для хемопревенции у онкобольных высокого риска. Обсуждается возможность применения ингибиторов ODC и малых интерферирующих РНК в качестве средств основной или адъювантной терапии ГЦР [84].

В различных видах опухолей SAM, по-видимому, может реализовывать свой эффект различными путями. Так, в клетках колоректальной карциномы он угнетал продукцию циклина-D1, ускорял расщепление поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP1), блокировал клеточный FLICE-подобный ингибиторный белок (сFLIP) и повышал активность проапоптотических каспаз [66, 85]. Активация каспаз-3 и -8 обуславливала синергизм SAM с доксорубицином в отношении клеток гормонозависимого рака молочной железы CG5 и MCF-7 [86], однако может быть благоприятным эффектом и в условиях ГЦР [87].

Гиперэкспрессия циклина-D1 является относительно универсальным признаком онкогенеза и метастазирования, и его ингибирование или сайленсинг замедляет пролиферацию клеток ГЦР, а также увеличивает их чувствительность к 5-фторурацилу [88]. Ингибиторы PARP (олапариб, нирапариб и др.) в настоящий момент применяются для терапии рака молочной железы и яичников с мутациями BRCA, но рассматриваются также и как альтернативные средства борьбы с ГЦР [89]. Блокада сFLIP позволяет преодолеть приобретенную резистентность клеток к сорафенибу [90] – средству 1-й линии системной терапии ГЦР [4].

В клетках рака предстательной железы SAM вызывал остановку клеточного цикла в S-фазе, снижал экспрессию циклина-A и сигнального белка STAT3, увеличивал активность каспазы-3 и соотношение Вах/Bcl-2, определяющее готовность клетки к апоптозу [91]. Экспериментальный препарат милциклиб, одним из механизмов действия которого является блокада циклина-A, показал высокую эффективность и безопасность у пациентов с нерезектабельной сорафениб-резистентной ГЦР [92], а также в комбинации с регорафенибом – при рецидиве ГЦР после трансплантации печени [93]. Влияние на сигналинг JAK2/STAT3 позволило SAM значительно повысить эффективность гемцитабина в отношении рака поджелудочной железы [66].

SAM синергично с цисплатином снижал экспрессию ряда циклинов, ингибитора циклин-зависимых киназ p21 и угнетал сигналинг Akt, β-катенина и Smad2/3, что вызывало остановку клеточного цикла, замедляло миграцию и инвазию клеток двух линий плоскоклеточного рака головы и шеи, Cal-33 и JHU-SCC-011 [66]. Дисрегуляция сигналинга β-катенина – еще одна характерная черта клеток ГЦР, что делает эту молекулу и ее эффекторы привлекательными мишенями для новых противоопухолевых агентов (малых интерферирующих РНК) [94]. В клетках Cal-33 и JHU-SCC-011 SAM также увеличивал уровни E-кадгерина и снижал – N-кадгерина и виментина, что свидетельствует о его влиянии на процесс эпителиально-мезенхимального перехода клеток [66].

Наконец, SAM продемонстрировал способность регулировать транскрипцию микроРНК-34а, -34с и -486-5р в клетках эстрогензависимого рака молоч-

ной железы MCF-7 [95]. МикроРНК семейства 34 являются важным фактором канцерогенеза и чувствительным маркером прогрессии и прогноза при ГЦР [96], а микроРНК-486-5р напрямую подавляет жизнеспособность, пролиферацию, миграцию и клоногенность опухолевых клеток [97].

ВЛИЯНИЕ НА АПОПТОЗ

Отмечается дифференциальный характер влияния SAM на процессы апоптоза: он оказывает проапоптотическое действие на опухолевые, но антиапоптотическое – на нормальные клетки печени. Точные причины такого различия его эффектов не выяснены, однако предполагается, что оно может быть обусловлено различной скоростью конверсии SAM в МТА [98].

SAM частично предупреждал активацию каспазы-3 и ее мишени PARP, опосредующих реакцию апоптоза на сигналы таких факторов, как TGF-β1 и Fas-лиганд, в условиях инкубации нормальных гепатоцитов крысы с омега-3 кислотой. Поскольку МТА, обладавший схожими эффектами, не относится к донорам метильных групп и не участвует в синтезе глутатиона, было выдвинуто предположение, что антиапоптотический эффект этих соединений является самостоятельным и не зависит от антиоксидантной активности [98]. SAM и МТА также стимулировали пролиферацию нормальных гепатоцитов под влиянием HGF. В то же время в клетках ГЦР HuH7, HepG2 и H4-IIIЕ SAM и МТА проявляли синергизм с омега-3 кислотой и оказывали дозозависимое проапоптотическое и антипролиферативное действие [98].

В исследовании *in vitro* адеметионин уменьшал выраженность характерных признаков апоптоза клеток *Saccharomyces cerevisiae*, включая конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК и перенос фосфатидилсерина на внешний листок плазматической мембраны, вызванных влиянием кислой среды. Основными предполагаемыми механизмами его действия были повышение внутриклеточного уровня глутатиона, замедление перекисного окисления липидов и поддержание потенциала митохондриальных мембран [99].

В отличие от многих антиоксидантов, обладающих антиапоптотическим эффектом, действие SAM, по-видимому, не затрагивает сигналинг c-Jun-N-терминальных киназ (JNK). В первичных гепатоцитах крысы, подвергнутых воздействию токсических концентраций этанола, SAM предупреждал развитие оксидативного стресса, выход цитохрома С в цитоплазму и протеолиз каспазы-3, но не оказывал влияния на активность JNK и фрагментацию проапоптотического белка Bid [100].

ВЛИЯНИЕ НА АУТОФАГИЮ

Последние данные экспериментальных исследований свидетельствуют о роли SAM как сигнальной молекулы, предупреждающей аутофагию, вызванную

дефицитом метионина. Путем метилирования ДНК, матричной РНК, гистонов и других белков SAM может ингибировать AMPK-опосредованную аутофагию, а благодаря участию в биосинтезе глутатиона — оказывать влияние и на AMPK-независимые пути [101].

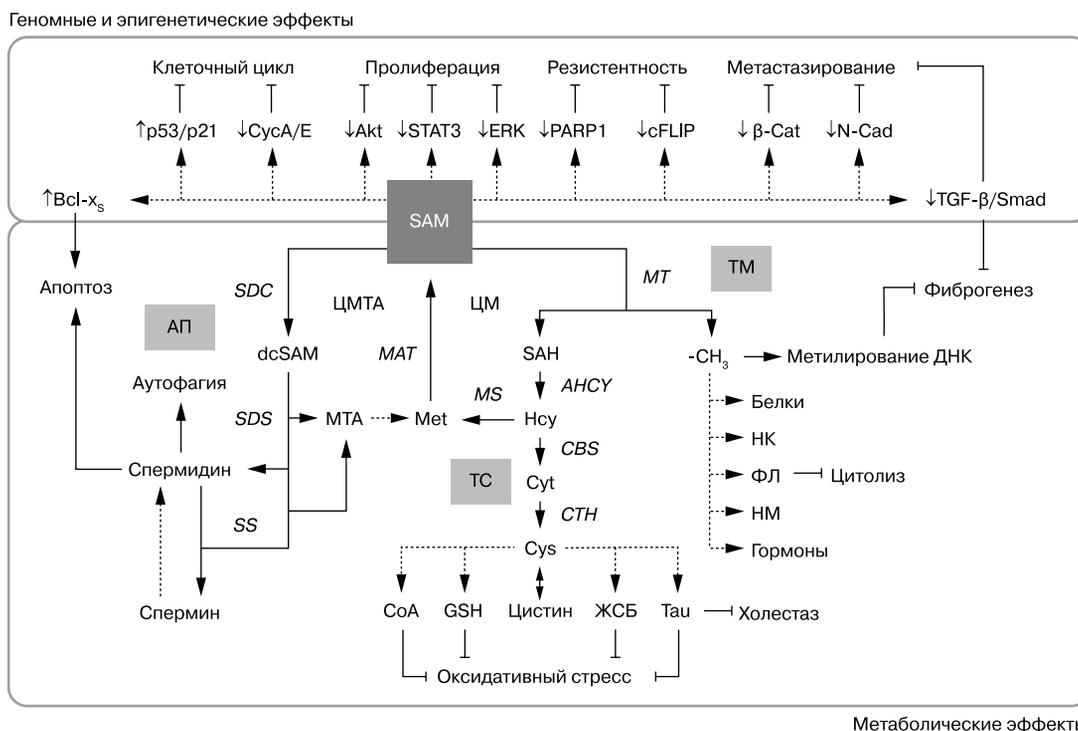
Показана прямая взаимосвязь между SAM и сигнальными путями комплекса-1 мишени рапамицина млекопитающих (mTORC1) посредством специфического сенсора SAMTOR. Высокие концентрации SAM связывают этот белок, тем самым снимая блокаду с комплексов GATOR1 и mTORC1, что, в свою очередь, подавляет процесс аутофагии клетки [102]. В то же время показано, что экзогенный SAM снижает системные уровни гомоцистеина, который служит ингибитором сигналинга mTOR и аутофагии. Спермидин, другой метаболит SAM, также обладает проаутофагическим действием, что указывает на комплексный характер влияния SAM и интермедиатов его метаболитических путей на процессы аутофагии [101]. Поскольку дисрегуляция этих процессов является фактором прогрессирования и развития лекарственной устойчивости ГЦР [103], описанные эффекты SAM требуют дальнейшего детального изучения.

Основные механизмы хемопреventивной и противоопухолевой активности SAM при хронических заболеваниях печени приведены на рисунке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрессивность и устойчивость ГЦР к современным методам лечения определяют исключительную важность его профилактики путем устранения причинных факторов и проведения хемопревенции с помощью фармакологических агентов. Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) традиционно известен как интермедиат нескольких биосинтетических путей, обладающий антиоксидантной, антицитолитической и антихолестатической активностью. Одновременно с этим все большее подтверждение находит его участие в регуляции клеточного цикла, процессов пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода, инвазии и метастазирования злокачественных опухолей. Сочетание широкого спектра метаболитических и эпигенетических эффектов обуславливает значительный потенциал адеметионина как средства хемопревенции и адьювантной терапии ГЦР.

Рис. Основные механизмы хемопреventивной и противоопухолевой активности S-аденозил-L-метионина (SAM)



Примечание: Cys – циклин; Akt – протеинкиназа B; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции-3; ERK – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; PARP1 – поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1; cFLIP – клеточный FLICE-подобный ингибиторный белок; β-Cat – β-катенин; N-Cad – N-кадгерин; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; dcSAM – декарбоксилированный SAM; SAH – S-аденозилгомоцистеин; MTA – метилтиоаденозин; Met – метионин; Hcy – гомоцистеин; Cyt – цистатионин; Cys – цистеин; CoA – кофермент А; GSH – восстановленный глутатион; Tau – таурин; SDC – декарбоксилаза SAM; ЦМТА – цикл метилтиоаденозина; ЦМ – цикл метионина; МТ – метилтрансфераза; MAT – метионаденозилтрансфераза; SDS – спермидинсинтаза; MS – метионинсинтаза; ANCY – аденозилгомоцистеиназа; CBS – цистатионин-β-синтаза; CTH – цистатионин-γ-лиаза; SS – сперминсинтаза; TM – трансметилирование; АП – аминопропилирование; TC – транссульфирование; НК – нуклеиновые кислоты; ФЛ – фосфолипиды; НМ – нейромедиаторы; ЖСБ – железосерные белки.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Toh M.R., Wong E.Y.T., Wong S.H. et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2023; 164(5): 766–82. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.01.033>. PMID: 36738977.
- Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. с соавт. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2022; 12(2): 139–150. [Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I. et al. Hepatocellular carcinoma: Aetiology and mechanisms of development. A literature review. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2022; 12(2): 139–150 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150>. EDN: JYXBIL.
- Росстат. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. М. 2023: 179 с. Доступ: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> [дата обращения – 01.04.2024]. [Federal State Statistics Service (Russia). *Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection*. Moscow. 2023; 179 pp. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (date of access – 01.04.2024)].
- Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 1. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1_3 (дата обращения – 01.03.2024). [Clinical guidelines. Liver cancer (hepatocellular). Association of Oncologists of Russia, Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Radiologists and Radiologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2022. ID: 1. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1_3 (date of access – 01.03.2024) (In Russ.)].
- Pinheiro P.S., Jones P.D., Medina H. et al. Incidence of etiology-specific hepatocellular carcinoma: Diverging trends and significant heterogeneity by race and ethnicity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22(3): 562–571.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.016>. PMID: 37678486. PMCID: PMC10915102.
- Tran S., Zou B., Kam L. et al. Updates in characteristics and survival rates of hepatocellular carcinoma in a nationwide cohort of real-world US patients, 2003–2021. *J Hepatocell Carcinoma*. 2023; 10: 2147–58. <https://doi.org/10.2147/JHC.S420603>. PMID: 38076642. PMCID: PMC10700040.
- Athuluri-Divakar S.K., Hoshida Y. Generic chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1440(1): 23–35. <https://doi.org/10.1111/nyas.13971>. PMID: 30221358. PMCID: PMC6420365.
- Suzuki H., Ng C.H., Tan D.J.H. et al. Chemoprevention in hepatocellular carcinoma. *Curr Hepatology Rep*. 2023; 22: 108–17. <https://doi.org/10.1007/s11901-023-00614-7>.
- Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы. Руководство для врачей. 2-е изд., доп. и перераб. М: ГЭОТАР-Медиа. 2022; 240 с. [Okovityi S.V., Prikhodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. *Hepatoprotectors. Guide for doctors*. 2nd ed., add. and revised. Moscow: GEOTAR-Media. 2022; 240 pp. (In Russ.)]. ISBN: 9785970466896.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. *Фарматека*. 2010; (6): 56–61. [Snegovoi A.V., Manzyuk L.V. Efficacy of Heptral® in the treatment of liver toxicity caused by cytostatic chemotherapy. *Farmateka*. 2010; (6): 56–61 (In Russ.)]. EDN: PEKWKX.
- Lu S.C., Mato J.M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*. 2012; 92(4): 1515–42. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2011>. PMID: 23073625. PMCID: PMC3698976.
- Lee T.D., Satta M.R., Mendlar M.H. et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28(1): 173–81. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000108654.77178.03>. PMID: 14745316.
- Lu S.C., Mato J.M. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 Suppl 1(Suppl 1): S73–S77. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05289.x>. PMID: 18336669. PMCID: PMC2408691.
- Li J., Ramani K., Sun Z. et al. Forced expression of methionine adenosyltransferase 1A in human hepatoma cells suppresses in vivo tumorigenicity in mice. *Am J Pathol*. 2010; 176(5): 2456–66. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090810>. PMID: 20363925. PMCID: PMC2861110.
- Lozano-Sepulveda S.A., Bautista-Osorio E., Merino-Mascorro J.A. et al. S-adenosyl-L-methionine modifies antioxidant-enzymes, glutathione-biosynthesis and methionine adenosyltransferases-1/2 in hepatitis C virus-expressing cells. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(14): 3746–57. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i14.3746>. PMID: 27076759. PMCID: PMC4814737.
- Huang Z.Z., Mao Z., Cai J., Lu S.C. Changes in methionine adenosyltransferase during liver regeneration in the rat. *Am J Physiol*. 1998; 275(1): G14–G21. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.1.G14>. PMID: 9655679.
- Huang Z.Z., Mato J.M., Kanel G., Lu S.C. Differential effect of thioacetamide on hepatic methionine adenosyltransferase expression in the rat. *Hepatology*. 1999; 29(5): 1471–78. <https://doi.org/10.1002/hep.510290525>. PMID: 10216131.
- Lu S.C., Huang Z.Z., Yang H. et al. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 279(1): G178–G185. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.279.1.G178>. PMID: 10898761.
- Cai J., Mao Z., Hwang J.J., Lu S.C. Differential expression of methionine adenosyltransferase genes influences the rate of growth of human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. 1998; 58(7): 1444–50. PMID: 9537246.
- Antoniv A., Antofiychuk N., Danylyshina T. et al. Clinical efficacy of s-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease I–II stage. *Georgian Med News*. 2017; (273): 31–36. PMID: 29328026.
- Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Гепатопротекторная активность ремаксола и S-аденозил-L-метионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда. *Архив патологии*. 2013; 75(2): 25–29. [Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V. et al. The hepatoprotective activity of remaxol and S-adenosyl-L-methionine for liver damage caused by reserve-series antituberculosis drugs. *Akrhiv patologii = Archive of Pathology*. 2013; 75(2): 25–29 (In Russ.)]. EDN: OJCCNI.

22. Dayoub R., Thasler W.E., Bosserhoff A.K. et al. Regulation of polyamine synthesis in human hepatocytes by hepatotrophic factor augments liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 345(1): 181–87.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.040>. PMID: 16677602.
23. Zhou S., Gu J., Liu R. et al. Spermine alleviates acute liver injury by inhibiting liver-resident macrophage pro-inflammatory response through ATG5-dependent autophagy. *Front Immunol.* 2018; 9: 948.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00948>. PMID: 29770139. PMCID: PMC5940752.
24. Shi H.X., Liang C., Yao C.Y. et al. Elevation of spermine remodels immunosuppressive microenvironment through driving the modification of PD-L1 in hepatocellular carcinoma. *Cell Commun Signal.* 2022; 20(1): 175.
<https://doi.org/10.1186/s12964-022-00981-6>. PMID: 36348350. PMCID: PMC9644467.
25. Xiang L., Piao L., Wang D., Qi L.F. Overexpression of SMS in the tumor microenvironment is associated with immunosuppression in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol.* 2022; 13: 974241.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974241>. PMID: 36544774. PMCID: PMC9760682.
26. Prasher P., Sharma M., Singh S.K. et al. Spermidine as a promising anticancer agent: Recent advances and newer insights on its molecular mechanisms. *Front Chem.* 2023; 11: 1164477.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1164477>. PMID: 37090250. PMCID: PMC10117651.
27. Okumura S., Teratani T., Fujimoto Y. et al. Oral administration of polyamines ameliorates liver ischemia/reperfusion injury and promotes liver regeneration in rats. *Liver Transpl.* 2016; 22(9): 1231–44.
<https://doi.org/10.1002/lt.24471>. PMID: 27102080.
28. Adhikari R., Shah R., Reyes-Gordillo K. et al. Spermidine prevents ethanol and lipopolysaccharide-induced hepatic injury in mice. *Molecules.* 2021; 26(6): 1786.
<https://doi.org/10.3390/molecules26061786>. PMID: 33810101. PMCID: PMC8004654.
29. Szydłowska M., Lasky G., Oldham S. et al. Restoring polyamine levels by supplementation of spermidine modulates hepatic immune landscape in murine model of NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023; 1869(6): 166697.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166697>. PMID: 37054999.
30. Yue F., Li W., Zou J. et al. Spermidine prolongs lifespan and prevents liver fibrosis and hepatocellular carcinoma by activating MAP1S-mediated autophagy. *Cancer Res.* 2017; 77(11): 2938–51.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3462>. PMID: 28386016. PMCID: PMC5489339.
31. Hwangbo H., Kim D.H., Kim M.Y. et al. Auranofin accelerates spermidine-induced apoptosis via reactive oxygen species generation and suppression of PI3K/Akt signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Fish Aquat Sci.* 2023; 26(2): 133–44.
<https://doi.org/10.47853/FAS.2023.e11>.
32. Caro A.A., Cederbaum A.I. Antioxidant properties of S-adenosyl-L-methionine in Fe(2+)-initiated oxidations. *Free Radic Biol Med.* 2004; 36(10): 1303–16.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.015>. PMID: 15110395.
33. Miyanishi K., Hoki T., Tanaka S., Kato J. Prevention of hepatocellular carcinoma: Focusing on antioxidant therapy. *World J Hepatol.* 2015; 7(3): 59399.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.593>. PMID: 25848483. PMCID: PMC4381182.
34. Cucarull B., Tutusaus A., Hernaez-Alsina T. et al. Antioxidants threaten multikinase inhibitor efficacy against liver cancer by blocking mitochondrial reactive oxygen species. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(9): 1336.
<https://doi.org/10.3390/antiox10091336>. PMID: 34572967. PMCID: PMC8468105.
35. Zhang V.X., Sze K.M., Chan L.K. et al. Antioxidant supplements promote tumor formation and growth and confer drug resistance in hepatocellular carcinoma by reducing intracellular ROS and induction of TMBIM1. *Cell Biosci.* 2021; 11(1): 217.
<https://doi.org/10.1186/s13578-021-00731-0>. PMID: 34924003. PMCID: PMC8684635.
36. Vergani L., Baldini F., Khalil M. et al. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) applications to attenuate fatty acid-induced steatosis and oxidative stress in hepatic and endothelial cells. *Molecules.* 2020; 25(18): 4237.
<https://doi.org/10.3390/molecules25184237>. PMID: 32942773. PMCID: PMC7570632.
37. Brown J.M., Kuhlman C., Terneus M.V. et al. S-adenosyl-L-methionine protection of acetaminophen mediated oxidative stress and identification of hepatic 4-hydroxynonenal protein adducts by mass spectrometry. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 281(2): 174–84.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.08.027>. PMID: 25246065. PMCID: PMC4418180.
38. Cavallaro R.A., Nicolai V., Fiorenza M.T. et al. S-Adenosylmethionine and superoxide dismutase 1 synergistically counteract Alzheimer's disease features progression in TgCRND8 mice. *Antioxidants (Basel).* 2017; 6(4): 76.
<https://doi.org/10.3390/antiox6040076>. PMID: 28973985. PMCID: PMC5745486.
39. Xia J.K., Tang N., Wu X.Y., Ren H.Z. Deregulated bile acids may drive hepatocellular carcinoma metastasis by inducing an immunosuppressive microenvironment. *Front Oncol.* 2022; 12: 1033145.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1033145>. PMID: 36338764. PMCID: PMC9634065.
40. Song Q., Guo J., Zhang Y., Chen W. The beneficial effects of taurine in alleviating fatty liver disease. *J Funct Foods.* 2021; 77: 104351.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104351>.
41. Tu S., Zhang X., Luo D. et al. Effect of taurine on the proliferation and apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Exp Ther Med.* 2015; 10(1): 193–200.
<https://doi.org/10.3892/etm.2015.2476>. PMID: 26170934. PMCID: PMC4486811.
42. Afifi A.M., El-Husseiny A.M., Tabashy R.H. et al. Sorafenib-taurine combination model for hepatocellular carcinoma cells: Immunological aspects. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(10): 3007–13.
<https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.10.3007>. PMID: 31653148. PMCID: PMC6982677.
43. Kotb R.R., Afifi A.M., El-Houseini M.E. et al. The potential immuno-stimulating effect of curcumin, piperine, and taurine combination in hepatocellular carcinoma; a pilot study. *Discov Oncol.* 2023; 14(1): 169.
<https://doi.org/10.1007/s12672-023-00785-1>. PMID: 37704828. PMCID: PMC10499730.
44. Wang K., Fang S., Liu Q. et al. TGF- β 1/p65/MAT2A pathway regulates liver fibrogenesis via intracellular SAM. *EBioMedicine.* 2019; 42: 458–69.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.058>. PMID: 30926424. PMCID: PMC6491716.
45. Ramani K., Yang H., Xia M. et al. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2beta. *Hepatology.* 2008; 47(2): 521–31.
<https://doi.org/10.1002/hep.22064>. PMID: 18041713. PMCID: PMC2387125.

46. Luedde T., Schwabe R.F. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8(2): 108–18.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.213>. PMID: 21293511. PMCID: PMC3295539.
47. Lyu S.Y., Xiao W., Cui G.Z. et al. Role and mechanism of DNA methylation and its inhibitors in hepatic fibrosis. *Front Genet*. 2023; 14: 1124330.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1124330>. PMID: 37056286. PMCID: PMC10086238.
48. Ramani K., Yang H., Kuhlenkamp J. et al. Changes in the expression of methionine adenosyltransferase genes and S-adenosylmethionine homeostasis during hepatic stellate cell activation. *Hepatology*. 2010; 51(3): 986–95.
<https://doi.org/10.1002/hep.23411>. PMID: 20043323. PMCID: PMC2905860.
49. Karaa A., Thompson K.J., McKillop I.H. et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. *Shock*. 2008; 30(2): 197–205.
<https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318160f417>. PMID: 18180699.
50. Yan X., Liu Z., Chen Y. Regulation of TGF-beta signaling by Smad7. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2009; 41(4): 263–72.
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmp018>. PMID: 19352540. PMCID: PMC7110000.
51. Shah P.V., Balani P., Lopez A.R. et al. A review of pirfenidone as an anti-fibrotic in idiopathic pulmonary fibrosis and its probable role in other diseases. *Cureus*. 2021; 13(1): e12482.
<https://doi.org/10.7759/cureus.12482>. PMID: 33564498. PMCID: PMC7861090.
52. Bi L., Huang Y., Li J. et al. Pirfenidone attenuates renal tubulointerstitial fibrosis through inhibiting miR-21. *Nephron*. 2022; 146(1): 110–20.
<https://doi.org/10.1159/000519495>. PMID: 34724669.
53. Seniutkin O., Furuya S., Luo Y.S. et al. Effects of pirfenidone in acute and sub-chronic liver fibrosis, and an initiation-promotion cancer model in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018; 339: 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.11.024>. PMID: 29197520.
54. Cai X., Liu X., Xie W. et al. Hydronidone for the treatment of liver fibrosis related to chronic hepatitis B: A phase 2 randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21(7): 1893–1901.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.056>. PMID: 35842120.
55. Corrales F., Giménez A., Alvarez L. et al. S-adenosylmethionine treatment prevents carbon tetrachloride-induced S-adenosylmethionine synthetase inactivation and attenuates liver injury. *Hepatology*. 1992; 16(4): 1022–27.
<https://doi.org/10.1002/hep.1840160427>. PMID: 1398482.
56. Li Z., Wang F., Liang B. et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 280.
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00349-7>. PMID: 33273451. PMCID: PMC7714782.
57. Casini A., Banchetti E., Milani S. S-adenosylmethionine inhibits collagen synthesis by human fibroblasts in vitro. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1989; 11(5): 331–34. PMID: 2755279.
58. Thompson K.J., Lakner A.M., Cross B.W. et al. S-adenosyl-L-methionine inhibits collagen secretion in hepatic stellate cells via increased ubiquitination. *Liver Int*. 2011; 31(6): 891–901.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02512.x>. PMID: 21645221.
59. Matsui H., Kawada N. Effect of S-adenosyl-L-methionine on the activation, proliferation and contraction of hepatic stellate cells. *Eur J Pharmacol*. 2005; 509(1): 31–36.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.12.041>. PMID: 15713426.
60. Simile M.M., Banni S., Angioni E. et al. 5'-Methylthioadenosine administration prevents lipid peroxidation and fibrogenesis induced in rat liver by carbon-tetrachloride intoxication. *J Hepatol*. 2001; 34(3): 386–94.
[https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)00078-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)00078-7). PMID: 11322199.
61. Habash N.W., Sehrawat T.S., Shah V.H., Cao S. Epigenetics of alcohol-related liver diseases. *JHEP Rep*. 2022; 4(5): 100466.
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100466>. PMID: 35462859. PMCID: PMC9018389.
62. Vachher M., Bansal S., Kumar B. et al. Deciphering the role of aberrant DNA methylation in NAFLD and NASH. *Heliyon*. 2022; 8(10): e11119.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11119>. PMID: 36299516. PMCID: PMC9589178.
63. Шапошников А.В., Кит О.И., Кутилин Д.С., Юрьева Е.А. Генетические и эпигенетические особенности и маркеры гепатоцеллюлярных карцином. Современные проблемы науки и образования. 2021; (5): 119. [Shaposhnikov A.V., Kit O.I., Kutilin D.S., Yureva E.A. Genetic and epigenetic features and markers of hepatocellular carcinomas. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2021; (5): 119 [In Russ.]].
<https://doi.org/10.17513/spno.31086>. EDN: SWOWDN.
64. Wang Y., Sun Z., Szyf M. S-adenosyl-methionine (SAM) alters the transcriptome and methylome and specifically blocks growth and invasiveness of liver cancer cells. *Oncotarget*. 2017; 8(67): 111866–81.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.22942>. PMID: 29340097. PMCID: PMC5762365.
65. Frau M., Tomasi M.L., Simile M.M. et al. Role of transcriptional and posttranscriptional regulation of methionine adenosyltransferases in liver cancer progression. *Hepatology*. 2012; 56(1): 165–75.
<https://doi.org/10.1002/hep.25643>. PMID: 22318685.
66. Mosca L., Pagano M., Pecoraro A. et al. S-Adenosyl-L-methionine overcomes u13-mediated drug resistance in p53 deleted colon cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2020; 22(1): 103.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010103>. PMID: 33374288. PMCID: PMC7795960.
67. Scheau C., Badarau I.A., Costache R. et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial – mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019; 2019: 9423907.
<https://doi.org/10.1155/2019/9423907>. PMID: 31886121. PMCID: PMC6899323.
68. Wei L., Lun Y., Zhou X. et al. Novel urokinase-plasminogen activator inhibitor SPINK13 inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in vivo. *Pharmacol Res*. 2019; 143: 73–85.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.009>. PMID: 30862605.
69. Zsigrai S., Kalmar A., Nagy Z.B. et al. S-Adenosylmethionine treatment of colorectal cancer cell lines alters DNA methylation, DNA repair and tumor progression-related gene expression. *Cells*. 2020; 9(8): 1864.
<https://doi.org/10.3390/cells9081864>. PMID: 32784836. PMCID: PMC7464653.

70. Da M.X., Zhang Y.B., Yao J.B., Duan Y.X. DNA methylation regulates expression of VEGF-C, and S-adenosylmethionine is effective for VEGF-C methylation and for inhibiting cancer growth. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47(12): 1021–28.
<https://doi.org/10.1590/1414-431X20144005>. PMID: 25387667. PMCID: PMC4244666.
71. Luo J., Li Y.N., Wang F. et al. S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer. *Int J Biol Sci.* 2010; 6(7): 784–95.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.6.784>. PMID: 21152119. PMCID: PMC2999854.
72. Chik F., Machnes Z., Szyf M. Synergistic anti-breast cancer effect of a combined treatment with the methyl donor S-adenosyl methionine and the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Carcinogenesis.* 2014; 35(1): 138–44.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgt284>. PMID: 23985780.
73. Ham M.S., Lee J.K., Kim K.C. S-adenosyl methionine specifically protects the anticancer effect of 5-FU via DNMTs expression in human A549 lung cancer cells. *Mol Clin Oncol.* 2013; 1(2): 373–78.
<https://doi.org/10.3892/mco.2012.53>. PMID: 24649178. PMCID: PMC3956277.
74. Mehdi A., Attias M., Mahmood N. et al. Enhanced anticancer effect of a combination of S-adenosylmethionine (SAM) and Immune checkpoint inhibitor (ICPI) in a syngeneic mouse model of advanced melanoma. *Front Oncol.* 2020; 10: 1361.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01361>. PMID: 32983966. PMCID: PMC7492272.
75. Qin S., Bai Y., Lim H.Y. et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol.* 2013; 31(28): 3501–8.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5643>. PMID: 23980077.
76. Mei Q., Chen M., Lu X. et al. An open-label, single-arm, phase I/II study of lower-dose decitabine based therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2015; 6(18): 16698–711.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.3677>. PMID: 25895027. PMCID: PMC4599300.
77. García-Trevijano E.R., Martínez-Chantar M.L., Latasa M.U. et al. NO sensitizes rat hepatocytes to proliferation by modifying S-adenosylmethionine levels. *Gastroenterology.* 2002; 122(5): 1355–63.
<https://doi.org/10.1053/gast.2002.33020>. PMID: 11984522.
78. Martínez-Chantar M.L., Vazquez-Chantada M., Garnacho M. et al. S-adenosylmethionine regulates cytoplasmic HuR via AMP-activated kinase. *Gastroenterology.* 2006; 131(1): 223–32.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.019>. PMID: 16831604.
79. Sun L., Zhang J., Yang Q. et al. Synergistic effects of SAM and selenium compounds on proliferation, migration and adhesion of HeLa cells. *Anticancer Res.* 2017; 37(8): 4433–41.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.11838>. PMID: 28739737.
80. Mroweh M., Roth G., Decaens T. et al. Targeting Akt in hepatocellular carcinoma and its tumor microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1794.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041794>. PMID: 33670268. PMCID: PMC7917860.
81. Yang H., Sadda M.R., Li M. et al. S-adenosylmethionine and its metabolite induce apoptosis in HepG2 cells: Role of protein phosphatase 1 and Bcl-x(S). *Hepatology.* 2004; 40(1): 221–31.
<https://doi.org/10.1002/hep.20274>. PMID: 15239106.
82. Ou X., Yang H., Ramani K. et al. Inhibition of human betaine-homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem J.* 2007; 401(1): 87–96.
<https://doi.org/10.1042/BJ20061119>. PMID: 16953798. PMCID: PMC1698693.
83. Pascale R.M., Simile M.M., Calvisi D.F. et al. S-Adenosylmethionine: from the discovery of its inhibition of tumorigenesis to its use as a therapeutic agent. *Cells.* 2022; 11(3): 409.
<https://doi.org/10.3390/cells11030409>. PMID: 35159219. PMCID: PMC8834208.
84. Choi Y., Oh S.T., Won M.A. et al. Targeting ODC1 inhibits tumor growth through reduction of lipid metabolism in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 478(4): 1674–81.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.002>. PMID: 27592554.
85. Li T.W., Zhang Q., Oh P. et al. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit cellular FLICE inhibitory protein expression and induce apoptosis in colon cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2009; 76(1): 192–200.
<https://doi.org/10.1124/mol.108.054411>. PMID: 19372210. PMCID: PMC2701463.
86. Iliaso C.P., Castellano M., Zappavigna S. et al. The methyl donor S-adenosylmethionine potentiates doxorubicin effects on apoptosis of hormone-dependent breast cancer cell lines. *Endocrine.* 2015; 50(1): 212–22.
<https://doi.org/10.1007/s12020-014-0484-7>. PMID: 25577236.
87. Persad R., Liu C., Wu T.T. et al. Overexpression of caspase-3 in hepatocellular carcinomas. *Mod Pathol.* 2004; 17(7): 861–67.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.3800146>. PMID: 15098015.
88. Ding H., Wang Y., Zhang H. CCND1 silencing suppresses liver cancer stem cell differentiation and overcomes 5-Fluorouracil resistance in hepatocellular carcinoma. *J Pharmacol Sci.* 2020; 143(3): 219–25.
<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.04.006>. PMID: 32418739.
89. Paturel A., Hall J., Chemin I. Poly(ADP-Ribose) Polymerase inhibition as a promising approach for hepatocellular carcinoma therapy. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15): 3806.
<https://doi.org/10.3390/cancers14153806>. PMID: 35954469. PMCID: PMC9367559.
90. Liu D., Fan Y., Li J. et al. Inhibition of cFLIP overcomes acquired resistance to sorafenib via reducing ER stress-related autophagy in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2018; 40(4): 2206–14.
<https://doi.org/10.3892/or.2018.6606>. PMID: 30066934.
91. Schmidt T. S-Adenosylmethionine affects ERK1/2 and STAT3 pathway in androgen-independent prostate cancer cells. *Mol Biol Rep.* 2022; 49(6): 4805–17.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07331-2>. PMID: 35303200. PMCID: PMC9262802.
92. Villa E., Piscaglia F., Geva R. et al. Phase IIa safety and efficacy of milciclib, a pan-cyclin dependent kinase inhibitor, in unresectable, sorafenib-refractory or -intolerant hepatocellular carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): e16711.
https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16711.
93. Pivetti A., Di Marco L., Bristol L. et al. Safety and clinical activity of combination treatment with regorafenib and milciclib in liver transplant patients with hepatocellular carcinoma recurrence. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): e16634.
https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16634.

94. Krutsenko Y., Singhi A.D., Monga S.P. β -Catenin activation in hepatocellular cancer: Implications in biology and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(8): 1830.
<https://doi.org/10.3390/cancers13081830>. PMID: 33921282. PMCID: PMC8069637.
95. Ilisso C.P., Delle Cave D., Mosca L. et al. S-Adenosylmethionine regulates apoptosis and autophagy in MCF-7 breast cancer cells through the modulation of specific microRNAs. *Cancer Cell Int*. 2018; 18: 197.
<https://doi.org/10.1186/s12935-018-0697-6>. PMID: 30533999. PMCID: PMC6278132.
96. Fu J., Imani S., Wu M.Y., Wu R.C. MicroRNA-34 Family in cancers: Role, mechanism, and therapeutic potential. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(19): 4723.
<https://doi.org/10.3390/cancers15194723>. PMID: 37835417. PMCID: PMC10571940.
97. Youness R.A., El-Tayebi H.M., Assal R.A. et al. MicroRNA-486-5p enhances hepatocellular carcinoma tumor suppression through repression of IGF-1R and its downstream mTOR, STAT3 and c-Myc. *Oncol Lett*. 2016; 12(4): 2567–73.
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.4914>. PMID: 27698829. PMCID: PMC5038225.
98. Ansorena E., García-Trevijano E.R., Martínez-Chantar M.L. et al. S-adenosylmethionine and methylthioadenosine are antiapoptotic in cultured rat hepatocytes but proapoptotic in human hepatoma cells. *Hepatology*. 2002; 35(2): 274–80.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30419>. PMID: 11826399.
99. Malakar D., Dey A., Basu A., Ghosh A.K. Antiapoptotic role of S-adenosyl-L-methionine against hydrochloric acid induced cell death in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1780(7–8): 937–47.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.03.014>. PMID: 18445488.
100. Cabrales-Romero M. del P., Márquez-Rosado L., Fattel-Fazenda S. et al. S-adenosyl-methionine decreases ethanol-induced apoptosis in primary hepatocyte cultures by a c-Jun N-terminal kinase activity-independent mechanism. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(12): 1895–1904.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i12.1895>. PMID: 16609996. PMCID: PMC4087515.
101. Ouyang Y., Wu Q., Li J. et al. S-adenosylmethionine: A metabolite critical to the regulation of autophagy. *Cell Prolif*. 2020; 53(11): e12891.
<https://doi.org/10.1111/cpr.12891>. PMID: 33030764. PMCID: PMC7653241.
102. Gu X., Orozco J.M., Saxton R.A. et al. SAMTOR is an S-adenosylmethionine sensor for the mTORC1 pathway. *Science*. 2017; 358(6364): 813–18.
<https://doi.org/10.1126/science.aao3265>. PMID: 29123071. PMCID: PMC5747364.
103. Lai H.Y., Tsai H.H., Yen C.J. et al. Metformin resensitizes sorafenib-resistant HCC cells through AMPK-dependent autophagy activation. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 8: 596655.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.596655>. PMID: 33681180. PMCID: PMC7931828.

Поступила/Received: 05.12.2023

Принята в печать/Accepted: 11.04.2024

136

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Вероника Александровна Приходько, к. биол. н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Сергей Владимирович Оковитый, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>**ABOUT THE AUTHORS:**

Veronika A. Prikhodko, PhD (Biology), senior lecturer of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14, lit. A Professora Popova St.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Sergey V. Okovityi, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the scientific, clinical and educational center for gastroenterology and hepatology, Saint Petersburg State University. Address: 197022, Saint Petersburg, 14, lit. A Professora Popova St.

E-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>