

© КОЧЕТКОВ А. И., АКИМОВА Е. С., ОСТРОУМОВА О. Д.

УДК 616.36

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-36-50

Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени

А. И. Кочетков¹, Е. С. Акимова², О. Д. Остроумова^{1,3}

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва 127423, Российская Федерация

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация

Резюме. Лекарственные повреждения печени (ЛПП) представляют собой довольно распространённые состояния, способные приводить в ряде случаев к острой печёночной недостаточности и неблагоприятным исходам для пациентов. Механизмы развития ЛПП представлены двумя основными вариантами – прямым дозозависимым типом и дозозависимым идиосинкразическим типом. В генезе прямого ЛПП существенное значение играют система цитохрома P450, поскольку при метаболизме ЛС в данной ферментативной системе печени могут образовываться высокотоксичные метаболиты, приводящие к гибели гепатоцитов посредством разрушения митохондрий и тем блокирования продукции энергетических субстратов клетки, запуска оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, а также путем прямого повреждения ДНК и активации сигнальных путей апоптоза. Идиосинкразическое ЛПП в большинстве случаев связано с индивидуальной генетически детерминированной предрасположенностью и имеет широкий спектр клинических проявлений. При этом типе ЛПП происходит сенсibilизация иммунных клеток к гепатоцитам с активацией гуморального и клеточного иммунного ответа и нередко образованием антител к тем или иным структурным элементам гепатоцитов. В развитии идиосинкразического ЛПП играет роль структура антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также рецептор-опосредованные взаимодействия при участии Fas-лиганд, интерферона гамма и фактора некроза опухоли. На сегодняшний день предложены гипотезы активации иммунной системы при идиосинкразическом ЛПП, в их число входит гипотеза гаптенизации, гипотеза непосредственного взаимодействия ЛС с молекулами главного комплекса гистосовместимости и последующей активацией иммунной системы, гипотеза изменения структурных последовательностей эндогенных биологически активных пептидов с нарушением взаимодействия в беками главного комплекса гистосовместимости и возникновением аутоиммунных реакций. Наконец, существует гипотеза множественных детерминант, постулирующая, что существуют различные факторы риска (например, генетические полиморфизмы, пол, возраст и др.), которые способствуют возникновению ЛПП в случае их сочетанного влияния. Механизмы ЛПП можно также рассматривать в зависимости от клинко-морфологического типа повреждения печени – здесь можно выделить холестатический вариант ЛПП, сосудистый вариант, стеатоз, вариант с развитием опухоли печени. Холестатический вариант ЛПП клинически выражается застоем желчи или невозможностью попадания желчи в просвет тонкой кишки в результате нарушения секреции желчных кислот гепатоцитами или обструкции желчевыводящих путей. Стеатоз печени гистологически определяется как отложение триглицеридов внутри гепатоцитов. Лекарственно-индуцированный стеатоз обратим, если не развился стеатогепатит или цирроз. Сосудистый вариант ЛПП связан с повреждением звёздчатых и эндотелиальных клеток печени, выстилающие синусоидные капилляры, в результате чего развиваются отёк, тромбоз мелких внутрипечёночных сосудов, что приводит к обструкции венозного оттока (и нарушению оттоку лимфы), расширению синусоидов, перегрузке давлением, печеночно-клеточному некрозу и, в ряде случаев, центрлобулярному фиброзу. Данное патологическое состояние известно как синдром синусоидальной обструкции или венозно-окклюзионная болезнь. Вариант ЛПП с развитием опухоли печени включает гепатоцеллюлярную аденому, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному. Осведомлённость о патогенетических взаимосвязях ЛПП имеет важное значение в реальной клинической практике, поскольку, с одной стороны, позволяет оптимизировать диагностический поиск причины заболевания печени, а с другой стороны, повышает эффективность подходов к лечению и профилактике таких состояний.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, патогенетические механизмы, нежелательные лекарственные реакции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кочетков АИ, Акимова ЕС, Остроумова ОД. Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(6):36-50. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-36-50

Pathogenetic mechanisms of drug-induced liver damage

A.I. Kochetkov¹, E.S. Akimova², O. D. Ostroumova^{1,3}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow 125993, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow 127423, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Drug-induced liver damage (DILD) is a common condition that can lead in some cases to acute liver failure and unfavorable patient outcomes. DILD development mechanisms are of two main types. The first is a direct dose-dependent type and the second is dose-independent idiosyncratic one. Cytochrome P450 system is of great importance in the genesis of direct DILD, since during drugs metabolism highly toxic metabolites can be formed in this liver enzymatic system. As a result, hepatocytes die destructing mitochondria and thus blocking the production of cell energy substrates, triggering oxidative stress and lipid peroxidation. It also leads to direct DNA damage and activation of signaling pathways for apoptosis. In most cases idiosyncratic DILD is associated with individual genetically determined predisposition with a wide range of clinical manifestations. In case of this type of DILD, the immune cells are sensitized to hepatocytes activating humoral and cellular immune response and rather often forming antibodies to some structural element of hepatocytes. The structure of antigens of the main histocompatibility complex as well as receptor-mediated interactions with Fas-ligand participation, interferon gamma

and tumor necrosis factor play a certain role in the development of idiosyncratic DILD. By present, hypotheses of immune system activation in idiosyncratic DILD have been proposed, including haptenization hypothesis; the hypothesis of direct interaction of drugs with the molecules of major histocompatibility complex and subsequent activation of the immune system; the hypothesis of changes in structural sequences of endogenous biologically active peptides with impaired interaction in the backbones of major histocompatibility complex and occurrence of autoimmune reactions. Finally, there is the hypothesis of multiple determinants, which postulates that there are various risk factors (for example, genetic polymorphisms, gender, age, etc.) that contribute to DILD onset in case of comorbidity. DILD mechanisms can also be considered according to clinical and morphological type of liver damage. One can distinguish cholestatic DILD type, vascular type, steatosis, and the type when liver tumor develops. The cholestatic DILD type is clinically expressed by cholestasia or inability of bile to enter the lumen of small intestine as a result of abnormal secretion of bile acids by hepatocytes or obstruction of biliary tract. Hepatic steatosis is histologically determined as deposition of triglycerides within hepatocytes. Drug-induced steatosis is reversible unless steatohepatitis or cirrhosis has developed. Vascular DILD type is associated with damage of stellate and endothelial liver cells, lining sinusoidal capillaries. Edema, thrombosis of small intrahepatic vessels, develop as a result of it, leading to obstruction of venous outflow (and impaired lymph outflow), expansion of sinusoids, pressure overload and hepato-hepatic necrosis, and, in some cases, to centrilobular fibrosis. This pathology is known as sinusoidal obstruction syndrome or venous-occlusive disease. DILD type with the development of liver tumor includes hepatocellular adenoma, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma. Awareness of pathogenetic DILD correlations is important in real clinical practice, since, on the one hand, it allows to optimize the diagnostic search for the cause of liver disease, and on the other hand, it increases the effectiveness of approaches to treat and prevent such conditions.

Key words: drug-induced liver lesions, pathogenetic mechanisms, unfavorable drug reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kochetkov AI, Akimova ES, Ostroumova OD. Pathogenetic mechanisms of drug-induced liver damage. *Siberian Medical Review*. 2020; (6):36-50. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-36-50

Введение

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных лекарственными средствами (ЛС), которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями [1].

ЛПП являются актуальной проблемой для клинической практики в целом и для пациентов, в частности, а также для фармацевтической промышленности и фармакологических компаний. На долю ЛПП приходится 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов [1]. ЛПП характеризуются разнообразием клинических проявлений, которые, однако, встречаются и при любых других поражениях печени [1-4], поэтому они часто остаются не диагностированными. Наиболее серьезным и жизнеугрожающим клиническим проявлением ЛПП является острая печеночная недостаточность [2, 5-7].

Заболеваемость ЛПП в разных странах колеблется от 2,4 до 34,2 случаев на 100 тыс. населения в год [1,8], причём в последнее время увеличилось количество случаев ЛПП в результате употребления биологически активных добавок (БАД) - на 20% за прошедшие 10 лет [1, 9]. Несмотря на повышение осведомленности о гепатотоксичности ЛС и доступности менее токсичных альтернативных препаратов, абсолютная частота случаев ЛПП не уменьшается, что отчасти объясняется увеличением ассортимента доступных фармакологических средств и повышением спроса на них, в том числе на упомянутые выше БАД [10-13].

Исследования, направленные на изучение этиологии острой печеночной недостаточности выявили, что ЛС служат основной причиной развития данной патологии в США [10, 14, 15], Европе [10, 16, 17] и Японии [10, 18]. За рубежом ЛС служат причиной 11% случаев острой печеночной недостаточности, и приблизительно 40000 смертей в год так или иначе связаны с ЛПП [19]. В Российской Федерации острые ЛПП встречаются

ся у 2,7% госпитализированных больных [19]. Среди всех случаев острой печеночной недостаточности идиосинкразические ЛПП составляют 13-16% [19].

К факторам риска возникновения ЛПП относятся возраст (лица пожилого и старческого возраста), женский пол, доза и длительность приёма препарата, его высокая липофильность и особенности строения (например, наличие двуфтористой боковой цепи для темфлюксацина, тровафлюксацина), одновременный приём других ЛС, метаболизирующихся в печени, одновременное потребление алкоголя, наличие заболеваний печени, генетическая предрасположенность, связанная с генетическим полиморфизмом, и коморбидная патология - как внутрипеченочная (например, стеатогепатит), так и внепеченочная (в частности, ревматические заболевания, ВИЧ инфекция) [1, 19, 20].

По мере того, как ассоциации с развитием ЛПП находят для все большего и большего количества ЛС, были созданы специальные реестры для тщательного документирования случаев возникновения ЛПП, в частности, The Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [2, 13]. В ряде стран и регионов, таких как Испания, Латинская Америка, Великобритания, Исландия и Япония, существуют собственные реестры, с помощью которых также проводится оценка, контроль и описание всех случаев возникновения ЛПП, что позволяет более подробно и качественно проанализировать распространенность, клиническую картину, патогенетические механизмы и генетическую предрасположенность, в частности, к идиосинкразическому поражению и его связи с различными фенотипическими проявлениями [2, 11, 12, 21-23].

Основные механизмы лекарственного повреждения печеночной ткани

Существуют 2 основных типа патогенетических механизма развития ЛПП: прямое (предсказуемое, дозозависимое, возникающее во временном промежутке от нескольких часов до нескольких дней от начала приёма препарата) и идиосинкразическое - непредсказуемое, дозозависимое, возникающее лишь

у генетически предрасположенных людей во временном интервале от нескольких дней до нескольких недель (относительно длительный латентный период) [2, 10, 24]. Несмотря на то, что идиосинкразическое ЛПП не является строго дозозависимыми, всё же существует определенная минимальная доза ЛС, при которой оно может развиться у генетически предрасположенных лиц [10, 25]. Как в случае прямого, так и в случае идиосинкразического поражения печени исходом может быть воспаление и/или гибель печеночных клеток.

Патогенез прямого и идиосинкразического ЛПП имеют несколько общих черт и множество различий [10]. В обоих случаях важны химические свойства препарата, в частности, его липофильность, а также механизмы биотрансформации [2, 10]. ЛПП в обоих случаях приводит к воспалению ткани печени и гибели её клеточных элементов. Основными формами гибели клеток в печени являются апоптоз и некроз, роли других форм (таких как, ферроптоз, пироптоз, аутофагия) в данный момент находятся на стадии изучения [2].

При пероральном приеме ЛС всасываются в желудочно-кишечном тракте и попадают в печень по системе воротной вены, где в основном и осуществляется их биотрансформация [1]. Выделяют 3 фазы метаболизма лекарственных веществ: фазу метаболической трансформации, опосредованную изоформами цитохрома P450, фазу конъюгации с эндогенными субстратами и фазу экскреции. Причем во время первой фазы образуются метаболиты, токсичность которых может превышать токсичность самого ЛС [1]. Именно поэтому считается, что система цитохрома P450 играет одну из главных ролей в развитии ЛПП [1]. Индивидуальная непереносимость ЛС связана с полиморфизмом генов, кодирующих изоформы цитохрома P450 [1, 26]. Ингибирование изоформ P450 снижает скорость метаболизма ЛС [1, 27], тогда как индукция цитохромов P450 приводит к интенсификации превращения лекарственного вещества, что может способствовать усилению гепатотоксичности препарата [1, 28].

Прямое токсическое воздействие ЛС или его метаболита на клетки печени чаще всего вызывает окислительный стресс в органеллах (например, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме), что в свою очередь приводит либо к гибели клетки (некрозу или апоптозу), либо к адаптации клетки к неблагоприятным воздействиям [2, 5, 10, 29]. Напротив, при развитии идиосинкразического ЛПП у генетически предрасположенных лиц гибель гепатоцитов в большинстве случаев наступает в результате апоптоза, опосредовано адаптивной реакцией иммунной системой при участии рецепторов смерти (рецепторы, запускающие апоптоз, принадлежат к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли и обозначаются как рецепторы смерти [англ.: death receptor, DR]) [2, 10]. Однако на настоящий момент патогенез ЛПП до конца не изучен.

Дозозависимое (прямое) лекарственное поражение печени

Одним из ЛС, с приемом которого часто ассоциировано прямое (предсказуемое, дозозависимое) ЛПП,

является парацетамол [2, 10, 30]. В силу этого патогенетический механизм ЛПП очень хорошо изучен именно на примере парацетамола, и далее именно его мы детально рассмотрим.

Парацетамол (ацетаминофен) является наиболее частой причиной ЛПП в США и Великобритании [2, 31], а также самой частой причиной острой печеночной недостаточности в США и некоторых странах Европы [10]. На его долю приходится более 50% случаев острой печеночной недостаточности (по другим данным 39-51%), при этом примерно половина случаев была зафиксирована при однократном приеме очень больших доз, другая половина – в результате приема препарата в течение нескольких дней в суточных дозах 4–10 г/сут, а в некоторых случаях и в дозах 2–4 г / сут. [7, 10, 32]. Нежелательные побочные реакции, ассоциированные с приемом парацетамола, продолжают являться серьезной проблемой для здравоохранения [2, 33]. Передозировка парацетамолом является основной причиной звонков в токсикологические центры (> 100 000 / год) и более 50 000 случаев оказания неотложной помощи, 2600 госпитализаций, и почти 500 смертей в год в результате парацетамол-индуцированной острой печеночной недостаточности [2, 31, 33-35].

ЛПП, ассоциированные с приемом парацетамола, в большинстве случаев возникают из-за метаболических расстройств, развивающихся в результате ковалентного связывания ЛС или его метаболита с внутриклеточными протеинами, что запускает процесс перекисного окисления липидов под воздействием свободных радикалов и приводит к истощению запасов глутатиона, нарушению электрохимического градиента и ионного гомеостаза (особенно ионов кальция). Повреждение внутриклеточных структур, органелл и ядерной ДНК, а также митохондрий и, как следствие, потеря способности синтезировать аденозинтрифосфат (АТФ) в совокупности с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов, запуском окислительного стресса влекут некротическую гибель клетки, вызывая её отек и разрыв клеточных мембран.

Парацетамол быстро всасывается у здоровых взрослых людей и активно метаболизируется в печени, в меньшей степени - в кишечнике и почках. Только 2–5% от употребленной дозы препарата выводится без изменения с мочой [2, 36-38]. Основными метаболитами парацетамола являются конъюгаты глюкуронида и сульфата, в то время как незначительная доля (около 10%) превращается в печени с помощью прямого окисления цитохромом P450 2E1 (CYP2E1) в высокореактивный токсичный электрофильный алкилирующий метаболит N-ацетил-p-бензохинонимин (англ.: N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI) [2, 30]. NAPQI обычно быстро инактивируется с помощью конъюгации с восстановленной формой глутатиона (англ.: glutathione, GSH) в печени, а затем выводится с желчью и мочой в виде конъюгатов цистеина и меркаптуровой кислоты. Процесс обезвреживания глутатионом (антиоксидантом, защищающим важные клеточные компоненты от повреждений, индуцированных активными формами

кислорода и свободными радикалами) NAPQI происходит в том случае, если парацетамол был принят в терапевтических дозах. В случае передозировки парацетамолом при насыщении путей конъюгирования с глюкурономидом и сульфатом большое количество вещества шунтируется в систему цитохрома P450 (CYP), в результате чего производится избыточное количество NAPQI, истощаются запасы восстановленного глутатиона и высокореактивный метаболит остаётся в печени не обезвреженным. NAPQI может ковалентно связываться с тиоловыми (сульфгидрильными) группами митохондриальных белков, что влечёт повреждение митохондрий, открытие митохондриальных проницаемых временных пор, и как следствие, коллапсу мембранного потенциала, высвобождению ингибиторов синтеза АТФ, эндонуклеазы G (*англ.*: endonuclease G, EndoG) и апоптоз-индуцирующего фактора (*англ.*: apoptosis inducing factor), которые транслоцируются в ядро клетки и вызывают экстенсивную фрагментацию ДНК. Данные процессы непосредственно индуцируют развитие апоптоза или некроза клеток печени [2, 30, 39].

Было продемонстрировано, что *in vitro* в изолированных гепатоцитах крысы в присутствии восстановленного глутатиона, NAPQI может либо восстанавливаться обратно до парацетамола, либо конъюгироваться с восстановленным глутатионом, образуя ковалентные связи [2, 40, 41].

Помимо образования ковалентных связей с тиоловыми белковыми группами, NAPQI может также их окислять, что приводит к образованию межбелковых сшивков, дисульфидных мостиков или смешанных дисульфидов. Кроме того, NAPQI может в некоторых окислительно-восстановительных реакциях являться эквивалентом никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), влияя на содержание молекулярного кислорода, тем самым способствуя генерации активных форм кислорода, которые в свою очередь инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) [2, 42, 43]. Несмотря на то, что NAPQI генерируется в эндоплазматическом ретикулуме, он достаточно стабилен для того, чтобы перейти в митохондрии или повредить эндотелиальные синусоидальные клетки, способствуя внутрипечёночному кровоизлиянию [2, 44].

МикроРНК - малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), регулирующие экспрессию генов, в последнее время начали активно изучаться при различных заболеваниях печени [2, 45]. МикроРНК могут влиять на метаболизм вещества путём регулирования экспрессии генов системы цитохрома P450 (CYP) и генов, кодирующих белки-транспортёры лекарственного вещества, а также микроРНК используют в качестве биомаркеров для выявления ЛПП [2, 45, 46]. Исследования *in vitro* с использованием полученных из стволовых клеток гепатоцитов и собственных гепатоцитов человека продемонстрировали роль микроРНК-324-5p в регуляции ферментативных реакций с участием глутатион-S-трансферазы-1 (*англ.*: glutathione S-transferase 1, GST1) и сульфотрансферазы 2A1 (*англ.*: Sulfotransferase Family 2A Member 1, SULT2A1)

[2, 47]. Интересно, что предварительная обработка гепатоцитов антагомиром микроРНК-324 (синтетической молекулой, комплементарной определенной микро-РНК, которая способна инактивировать её) приводила к увеличению концентрации сульфотрансферазы 2A1 и глутатиона, что способствовало уменьшению выраженности парацетамол-индуцированного поражения печени, так как нарушался метаболизм данного вещества *in vitro* [2, 47].

NAPQI и индуцированная им продукция активных форм кислорода повреждают митохондриальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и активируют сигнальный путь апоптоза, ассоциированный с c-Jun N-терминальной киназой (*англ.*: c-Jun terminal kinase, JNK), что приводит к ещё большей генерации активных форм кислорода и амплификации окислительного повреждения, что в конечном итоге ведёт к открытию митохондриальных проницаемых временных пор. Открытие данных пор приводит к коллапсу митохондриального мембранного потенциала и, следовательно, прекращению синтеза АТФ, а также высвобождению межмембранных белков и запуску программы гибели клеток по пути некроза [2, 48]. Транслокация митохондриальных протеинов, таких как апоптоз-индуцирующий фактор и эндонуклеазы G, в ядро при повреждении митохондрий приводит к фрагментации ДНК, распаду клеточного ядра и широко распространённому печеночному-клеточному некрозу [30].

АФК активируют, такие киназы как киназа гликогенсинтазы 3β (*англ.*: Glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3β), киназа, взаимодействующая с рецептором серин/треонин-протеинкиназа типов 1 и 3 (*англ.*: Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, 3, RIPK1, RIPK3), протеинкиназа-C-α (*англ.*: Protein kinase C alpha, PKCα), митоген-активируемые протеинкиназы (*англ.*: mitogen-activated protein kinase, MAPK) высшего порядка, киназа смешанной линии типа 3 (*англ.*: Mixed-lineage киназа 3, MLK3), киназа, регулирующая сигнал к апоптозу (*англ.*: apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) и митоген-активируемая протеинкиназакиназа 4 (*англ.*: mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4), что в конечном итоге приводит к активации c-Jun N-терминальной киназы (*англ.*: c-Jun terminal kinase, JNK) [2]. Киназа смешанной линии типа 3 (MLK3) активируется окислительным стрессом и запускает первую фазу активации c-Jun N-терминальной киназы [2, 49], в то время как киназа, регулирующая сигнал к апоптозу (ASK1), контролирует позднюю фазу парацетамол-индуцируемой активации c-Jun N-терминальной киназы (JNK) [2, 50]. Активированная c-Jun N-терминальная киназа (JNK) затем связывается со своей мишенью на наружной мембране митохондрий, фосфорилируя белки и по петле положительной обратной связи увеличивает генерацию активных форм кислорода, что ведёт к открытию митохондриальных проницаемых временных пор [2, 51]. Ингибирование данного сигнального пути в любой контрольной точке защищает гепатоциты от гибели [2, 49-54]. Интересно, что ингибирование белка пятого типа, связывающего SH3

(SRC гомологичный домен 3) [SH3 binding protein 5 (Sab)] или ингибирование связывания данного белка с c-Jun N-терминальной киназой (JNK) значительно уменьшает выраженность парацетамол-индуцируемого поражения печени, что свидетельствует о том, что данная реакция является одной из ключевых для гибели гепатоцитов [2, 53-55]. c-Jun N-терминальная киназа (JNK) фосфорилирует данный белок на цитоплазматической стороне митохондрий, что приводит к выделению фермента тирозин-протеин-фосфатазы нерецепторного типа 6 (*англ.*: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receiver Type 6PTPN6) в межмембранное пространство [2, 56], после чего фермент активируется и присоединяется к внутренней мембране митохондрий, где он дефосфорилирует и инактивирует нерецепторные протеинкиназы (семейство Src) в межмембранном пространстве. Для дефосфорилирования нерецепторных протеинкиназ необходим доковый белок 4 (*англ.*: docking protein 4, DOK4), расположенный на внутренней мембране митохондрий. Активная нерецепторная протеинкиназа необходима для поддержания транспорта электронов через внутреннюю мембрану [2, 56]. Когда нерецепторная протеинкиназа инактивирована, цепь переноса электронов блокируется, и производство АФК увеличивается. Ингибирование митохондриального докового белка-4 (DOK4) или тирозин-протеин-фосфатазы нерецепторного типа 6 (*англ.*: protein tyrosine phosphatase type 6, PTPN6) блокирует инактивацию митохондриальной нерецепторной протеинкиназы (Src-киназы; Src – сокращение от *англ.* «sarcoma»), а, следовательно, и влияние c-Jun N-терминальной киназы (JNK) на митохондрии, что указывает на то, что данные белки также являются контрольными точками в каскаде реакций при парацетамол-индуцированном поражении печени через активацию c-Jun N-терминальной киназы (JNK) [2, 56].

Ковалентное связывание NAPQI в эндоплазматическом ретикулуме может индуцировать в нем развёрнутый белковый стрессорный ответ [2, 57], что также способствует еще большему развитию парацетамол-индуцируемого поражения печени, через активацию киназы, регулирующей сигнал к апоптозу (ASK1), и c-Jun N-терминальной киназы (JNK) [2].

При фармакологическом ингибировании белка митохондрий циклофилина D циклоспорином А можно избежать развитие митохондриального коллапса и открытие митохондриальных пор, что способно уменьшить поражение печени [2, 58, 59]. Это было подтверждено в частности в экспериментальном исследовании [60], где лабораторные грызуны с дефицитом циклофилина D были более устойчивы к гепатотоксичности парацетамола при использовании препарата в низкой дозе [60]. Вместе с тем при приеме парацетамола в более высокой дозе [61] такого протективного эффекта не наблюдалось. На основании имеющихся данных был сделан вывод о том, что при парацетамол-индуцированном поражении печени, а также в большинстве случаев прямого ЛПП, клетки гибнут в результате онкотического некроза [2, 30, 62,

63], а не апоптоза, так как при передозировки ЛС не происходит активации каспаз [2, 64], несмотря на повреждение митохондрий и высвобождение межмембранных белков [2, 65]. Кроме того, было доказано, что ингибиторы каспазы неэффективны в блокировании развития парацетамол-индуцированного поражения печени [2, 66].

Идиосинкразическое лекарственное повреждение печени

Патогенез идиосинкразического ЛПП многофакторный и сложный, реализуется при участии иммунной системы, о чем говорит активация лекарственным веществом или продуктами его метаболизма цитотоксических лимфоцитов периферической крови с последующим запуском программ иммунного ответа, ведущим к клеточной гибели [2,30, 67-70].

Непредсказуемый, недозозависимый характер идиосинкразических реакций представляет особую проблему для клинической практики. Идиосинкразические реакции в значительной степени связаны с индивидуальной восприимчивостью организма и имеют переменные клинические проявления. Идиосинкразическое ЛПП опосредовано сенсбилизацией иммунных клеток к гепатоцитам, в результате которой образуются антиген-распознающие Т-хэлперы и цитотоксические Т-клетки, происходит активация гуморального или клеточного иммунного ответа. Повреждение структурных элементов печени иммунокомпетентными клетками или антителами (АТ) в свою очередь вызывает клеточную деструкцию или апоптоз [30].

Примерами повреждающих АТ являются микросомальные АТ к CYP2C9 (изоформе цитохрома P450) в печени и почках, микросомальные АТ к CYP1A2 в печени (индуцируются карбамазепином), антимиохондриальные АТ (например, индуцируемые изониазидом), антимицросомальные АТ против эпоксидгидролазы (индуцируются германдером), АТ к CYP1A2 (индуцируемые гидралазином) и АТ к CYP2E1 (индуцируются галотаном) [30]. Воспалительная реакция опосредуется воспалительными цитокинами, включающими интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, оксид азота и интерферон гамма [30].

Идиосинкразическое ЛПП в большинстве случаев протекает без иммуноаллергических признаков [2]. Однако существует ряд препаратов, способных вызвать повреждение печени вместе с иммуно-аллергическими реакциями (лихорадкой, эозинофилией и сыпью). К таким препаратам относятся, например, галотан, сулиндак, дигидралазин, некоторые противосудорожные средства, такие, как фенитоин, ряд антибиотиков (триметоприм, сульфаметоксазол, цефазолин, ципрофлоксацин и др.) [2, 5]. Предполагается, что эти препараты ковалентно связываются с белками печени, такими, как цитохром P450 (CYP), образуя комплекс состоящий из гаптена и белка носителя. Такой комплекс обладает иммуногенностью и способностью запускать иммунный ответ посредством взаимодействия с молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса II, расположенными на поверхности антиген-презенти-

рующих клеток [2]. В результате иммунного ответа активируются цитотоксические Т-клетки CD8, атакующие гепатоциты. Т-клетки экспрессируют Fas-лиганд (FasL) и фактор некроза опухоли (*англ.*: tumor necrosis factor, TNF), которые взаимодействуют с рецепторами клеточной смерти, расположенными на поверхности гепатоцитов, что и запускает программу апоптоза [2, 71]. В некоторых случаях ЛПП, например, при применении галотана, активируется выработка CD-4 клеток и образование Т-клеточно-регулируемых антител (IgE и IgG1) к трифторацетиловым остаткам белка, что также способствует развитию антителозависимой клеточной цитотоксичности (возможно, при участии системы комплимента) [2, 72]. Описаны случаи тяжёлых аллергических кожных реакций, таких, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, развившихся у пациентов с идиосинкразическим ЛПП, в таких ситуациях прогноз неблагоприятный [72]. Идиосинкразическое ЛПП может протекать под маской аутоиммунного гепатита, а также индуцировать его возникновение или стать причиной манифестации при латентном течении, так как аутоиммунные заболевания возникают непосредственно при нарушениях работы адаптивной иммунной системы. Классическими примерами препаратов, вызывающих ЛПП по типу аутоиммунного гепатита, являются нитрофурантоин и миноциклин, которые индуцируют появление антиядерных антител, что подтверждается гистопатологическим исследованием биоптата печени [69].

Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в развитии идиосинкразического лекарственного повреждения печени

Развитие специфического иммунного ответа при лекарственно-индуцированном поражении печени связано с участием человеческих лейкоцитарных антигенов (*англ.*: Human Leukocyte Antigens, HLA, главный комплекс гистосовместимости) в иммунных реакциях, направленных на уничтожение повреждённых гепатоцитов посредством индукции апоптоза, опосредованного рецептором смерти [2].

Генетические исследования ЛПП затруднены из-за относительно невысокой частоты встречаемости и большого количества ЛС, потенциально способных вызвать поражение печени, а также разнообразия клинических проявлений [2].

Специальные исследования выявили ассоциации между полиморфизмами генов системы HLA и возникновением идиосинкразического ЛПП. На основании полученных данных был сделан вывод, что идиосинкразическое ЛПП развивается в результате активации адаптивного иммунного ответа. Выявление определённых ассоциаций гаплотипов HLA позволило предположить, что идиосинкразическое ЛПП возникает из-за генетической предрасположенности к активации адаптивного иммунного ответа на антиген, связанный с ЛС. Например, была выявлена ассоциация между полиморфизмом аллеля HLA-B*5701 и развитием идиосинкразического флуоксацелин-индуцированного поражения печени, причём у носителей данного аллеля риск увеличивался в 80 раз [2, 13, 73, 74]. Други-

ми примерами связи между полиморфизмами HLA и идиосинкразическим ЛПП является увеличение риска развития последнего при приёме амоксициллина клавуланата пациентами, имеющими аллели DRB1*1501 и DQB1*0602 [2, 13]. Статистически значимые корреляции с полиморфизмом генов системы HLA выявлены и для идиосинкразического ЛПП, ассоциированного с приемом ряда других ЛС: диклофенак, ксимелагатран, такрин, толкапон и троглитазон [2, 13].

Однако несмотря на наличие достаточного количества доказательств, считается, что присутствие только HLA полиморфизма или гаптенизации недостаточно, чтобы индуцировать идиосинкразическое поражение печени, поскольку у большинства пациентов, имеющих данный полиморфизм и принимающих потенциально "опасные" препараты, ЛПП не развивается. Разного рода триггеры (внутри- или внепеченочные), ассоциированные с инфекцией, воспалением, окислительными процессами и прочими причинами, дополнительно стимулируют адаптивный иммунный ответ и также вызывают иммуноопосредованную гибель клеток печени [2]. Кроме того, вклад в развитии идиосинкразического ЛПП вносят нарушение иммунной толерантности печени или неспособность к адаптации к стрессовым факторам [2].

По мере того, как ассоциации с развитием ЛПП находят для всё большего и большего количества ЛС, проводится всё больше генетических исследований. Оценка данных, содержащихся в специальных реестрах, в частности в The Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [2, 13], также позволяет более подробно и качественно проанализировать патогенез и генетическую предрасположенность к идиосинкразическому поражению печени и его связь с различными фенотипическими проявлениями ЛПП [2, 11, 12, 21-23].

Роль рецептор-опосредованных взаимодействий в развитии идиосинкразического ЛПП

ЛС, способные вызвать ЛПП, могут активировать выработку таких цитокинов, как Fas-лиганд (*англ.*: fas ligand, FasL), интерферон гамма и фактор некроза опухоли (ФНО) [2, 75]. Интерферон гамма представляет собой растворимый цитокин, секретируемый иммунными клетками, который способен связываться с трансмембранными рецепторами на поверхности гепатоцитов и клеток Купфера [75]. Биологические эффекты, вызванные действием интерферона гамма, заключаются в индукции основного комплекса гистосовместимости класса I и II и экспрессии синтазы оксида азота (NO-синтаза, *англ.*: NO-synthase, NOS), стимуляции выработки ФНО и активации рецепторов, реализующих эффекты иммуноглобулинов, моноцитов и/или макрофагов [2, 75]. Связывание интерферона гамма с его рецептором активирует янус-киназы (*англ.*: Janus kinase, JAK), и запускает пути, в которых участвует сигнальный белок и активатор транскрипции (*англ.*: Signal Transducer And Activator Of Transcription, STAT), что повышает активность антигенпрезентирующих макрофагов, усиливает естественную активацию клеток-киллеров и увеличивают адгезию лейкоцитов [2, 77]. Активированные клетки Купфера, в свою очередь, активно продуциру-

ют ФНО, который модулирует печеночно-клеточную функцию, уменьшает патологические последствия воспалительных реакций и запускает программу апоптоза в повреждённых клетках [2, 22]. Кроме того, как было выявлено в исследованиях, проведённых в первичной культуре гепатоцитов мыши *in vitro* [78,79], интерферон гамма и ФНО действуют синергически, вызывая экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота ((индуцируемая NO-синтаза — группа NO-синтаз человека, продуцируемых гепатоцитами), что способно вызвать фрагментацию ДНК и привести к апоптозу).

Конканавалин А (КонаА), лектин, растительный митоген Т-клеток, получаемый из растения семейства бобовые канавалии мечевидной, использовался в модели иммуноопосредованного поражения печени - введение Кон А лабораторным животным (мыши) приводило к развитию гепатита и гибели печёночных клеток, однако точный механизм гибели клеток в этой модели все еще не известен [80-82]. Также имеются сообщения, что мыши, отрицательные по обоим аллелям гена MLKL (Mixed lineage kinase domain like pseudokinase - псевдокиназа доменоподобного белка киназы смешанной линии) были устойчивы к КонаА-индуцированному повреждению клеток, причём независимо от взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-3 (*англ.*: RIPK3, receptor-interacting protein kinases) [2, 83]. Экспрессия взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-3 (RIPK3) отсутствовала в гепатоцитах, в то же время прямая активация MLKL с помощью взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIPK1) была исключена, что предполагает участие неопознанной (неизвестной) киназы, которая активирует MLKL. Интересно, что быстрая индукция экспрессии MLKL в данной модели была опосредована передачей сигналов с помощью интерферона гамма через сигнальный белок и активатор транскрипции-1 (*англ.*: Signal Transducer And Activator Of Transcription-1, STAT-1), так как мыши отрицательные по обоим аллелям STAT1 также получили меньшее повреждение при использовании КонаА [83]. Для активации и транслокации MLKL на клеточную мембрану и индукции лизиса клеточной стенки требуется фосфорилирование, и одного только повышения уровня данного белка недостаточно для того, чтобы вызывать некроз [83]. Хотя индукция экспрессии MLKL зависела от интерферона гамма и STAT-1, его активация так же зависела и от ФНО и рецептора ФНО-1, так как мыши отрицательные по обоим аллелям данных генов также были защищены от повреждения, вызванного КонаА, поскольку не происходило транслокации MLKL в клеточную мембрану [83]. Следовательно, для запуска MLKL-зависимой гибели гепатоцитов при КонаА-индуцированного поражения печени необходима индукция MLKL (опосредованная интерфероном гамма/STAT-1), его активация и транслокация на клеточную мембрану (при участии ФНО) [2, 83].

Точный механизм, ведущий к активации RIPK1 в этой модели не до конца ясен, но предположительно индуцируется ФНО. Кроме того, еще предстоит определить прямой активатор MLKL в сигнальном пути, опосредованном ФНО [2, 83].

Активация гепатотоксической иммунной реакции путём стимуляции натуральных киллеров с помощью α -галактозилцерамида (*англ.*: alpha-Galactosylceramide, α -GalCer) также приводит к апоптозу, опосредованному рецептором ФНО, активация которого может быть ослаблена ингибиторами каспаз и нейтрализующими ФНО антителами или усугубиться при снижении концентрации взаимодействующей с рецептором протеинкиназы1 (RIPK1) [2, 84]. Специфичная для печени делеция RIPK1 также усугубляет КонаА-индуцированный гепатит *in vivo*, однако и в этом случае апоптоз, опосредованный ФНО, является основной формой гибели клеток [2, 85]. Хотя данные экспериментальные модели на грызунах не полностью повторяют идиосинкразическое ЛПП у человека, тем не менее, они объясняют некоторые молекулярные пути, с помощью которых ЛС, вероятно, оказывают гепатотоксическое действие, приводящее к гибели клеток печени через рецепторы смерти на поверхности клеток.

Гипотезы активации иммунной системы при идиосинкразическом ЛПП

Существует несколько различных гипотез для объяснения уникальной идиосинкразической природы гепатотоксичности многих ЛС и моделей активации иммунной системы. Одной из главных гипотез развития идиосинкразического ЛПП является гипотеза гаптеннизации [2]. Данная гипотеза утверждает, что некоторые ЛС метаболизируются в реактивные соединения, которые могут связываться с эндогенными белками и образовывать неоантигены, опознаваемые иммунной системой некоторых людей с полиморфизмами в системе HLA в качестве чужеродных антигенов, в результате чего возникает иммунная реакция [2, 86].

Другая гипотеза объясняет развитие идиосинкразического ЛПП фармакологическим взаимодействием, предполагая, что некоторые ЛС могут действовать как маленькие молекулы и непосредственно образовывать нековалентные связи с молекулами главного комплекса гистосовместимости, что приводит к активации иммунной системы. Вполне вероятно, что изначально связь с молекулой главного комплекса гистосовместимости является лабильной и служит лишь каркасом для взаимодействия молекулы ЛС с Т-клеточным рецептором, с которым относительное сродство намного выше [2, 87, 88]. Взаимодействие с Т-клеточным рецептором способно запускать иммунный ответ, включающий в себя активацию Т-клеток [88]. Данная модель актуальна, в частности, для таких ЛС, как сульфаметоксазол, лидокаин, цефекоксид, карбамазепин и ксимелагатран и других [2]. Клиническая значимость данной гипотезы была проанализирована при изучении гепатотоксичности ксимелагатрана, который нековалентно связывает белки с образованием неоантигенов. Однако исследования *in vitro* показали, что при прямом ингибировании взаимодействия комплекса, состоящего из ксимелагатрана и пептида с сайтом молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA.DRB1*0701), возникает непосредственно взаимодействие молекул ЛС с этим сайтом [2, 89].

Третья гипотеза – модель измененного пептидного репертуара – предполагает, что определенные лекарственные молекулы могут вызывать неправильную переориентировку эндогенных пептидов на измененные антигены HLA, что приводит к развитию аутоиммунных реакций. Данная модель была в свое время предложена для объяснения развития сыпи при приеме абакавира и синдрома Стивенса-Джонсона при приеме карбамазепина [2, 90, 91]. Абакавир связывается в пептидсвязывающей борозде локуса F молекулы HLA-B 57:01, тем самым изменяя его специфичность и структуру пептидов Т-клеток, и, таким образом, вызывает развитие эквивалента аллореактивного Т-клеточного ответа [90].

Альтернативной гипотезой для объяснения идиосинкразического ЛПП является гипотеза множественных детерминант, утверждающая, что существуют различные факторы риска (такие как полиморфизмы, возраст, пол и др.), которые способствуют возникновению ЛПП в случае их совместного действия [2, 75, 92]. Примером может служить модель галотан-индуцированного поражения печени. Так, известными факторами риска развития галотан-индуцированного поражения печени являются женский пол, средний возраст, генетическая предрасположенность и ночное голодание [2, 93, 94]. В одном из исследований на биологической модели галотан назначали зрелым самкам лабораторных мышей линии *balb/c*. Было выявлено, что грызуны, получающие пищевые нутриенты, были менее чувствительны к препарату, чем голодающие. Сходным образом самцы и незрелые самки мышей также были более устойчивы к воздействию галотана. Однако изофлуран, препарат со схожим действием, не вызывал каких-либо повреждений печени у этих мышей [93]. Таким образом, можно сделать вывод, что если отсутствуют какие-либо важные детерминанты и факторы риска, то идиосинкразическое ЛПП не разовьется. Это может, отчасти, объяснить, почему идиосинкразическое ЛПП встречается достаточно редко, несмотря на относительно большую распространенность определенных генетических полиморфизмов в популяции.

Идиосинкразическое ЛПП носит непредсказуемый характер в том числе и потому, что одновременно с воздействием лекарственной терапии может происходить независимое от неё другое событие/условие. В этом смысле фактором, способствующим переходу идиосинкразического ЛПП без явных клинических проявлений в форму с ярко выраженной симптоматикой, может служить сопутствующее воспаление, которое также будет влиять на звенья в фармакологическом действии ЛС и предрасполагать тем самым к повреждению печени. Такой вариант ЛПП (протекающий при наличии сопутствующего воспаления) характеризуется наличием воспалительных клеточных инфильтратов в пораженных тканях печени [2, 95, 96]. Подобное воспаление связано с рецепторами, распознающими эволюционно стабильные структурные белки патогенов, такими, как Toll-подобные рецепторы (*англ.*: Toll-like receptor) клеточных элементов иммунной системы, которые инициируют

активацию факторов транскрипции и экспрессию медиаторов воспаления – ФНО- α и интерферона гамма [2]. Данная теория имеет название гипотезы воспалительного стресса при идиосинкразическом ЛПП [2]. Справедливость этой гипотезы доказана на моделях лабораторных животных, в которых выраженное поражение печени индуцировалось многочисленными ЛС, прием которых был ассоциирован с идиосинкразическим ЛПП у человека, такими, как хлорпромазин, галотан, ранитидин, диклофенак, сулиндак, амиодарон [2, 76, 96]. В данных случаях развивается острое поражение печени, без латентного периода, являющегося характерной особенностью идиосинкразического ЛПП у человека [2].

На основании экспериментальных моделей идиосинкразического ЛПП было высказано предположение, что гибель гепатоцитов опосредована либо активацией CD4+ и антителозависимой клеточной цитотоксичностью [2, 72], либо активацией CD8+ и Т-клеточно-опосредованной цитотоксичностью [2, 97] с помощью механизмов, инициируемых рецептором смерти [2, 69]. Тем не менее, причинный полиморфизм HLA, приводящий к иммунной активации, сам по себе не полностью объясняет гепатотоксичность, поскольку большинство выявленных гаплотипов HLA, ассоциированных с гепатотоксичностью, довольно часто встречаются в общей популяции, а идиосинкразическое ЛПП наблюдается достаточно редко. Таким образом, не все люди с восприимчивым полиморфизмом HLA подвержены развитию идиосинкразического ЛПП. Данный феномен, вероятно, обусловлен в том числе иммунным статусом печени и модулирующей иммунной толерантности [2, 69].

Иммунная толерантность и механизмы адаптации при идиосинкразическом лекарственном повреждении печени

Для предотвращения развития воспалительной реакции из-за постоянного воздействия антигенов, печень обладает свойством иммунной толерантности. Различные антигены, поступающие в организм, метаболизируются в печени и выводятся либо через желчную систему, либо подвергаются дальнейшей переработке [2, 69]. Иммунная толерантность печени изучается с 1960-х годов, и экспериментальные исследования в области трансплантации печени показали, что аллогенные трансплантаты печени могут нормально функционировать (не вызывая реакцию отторжения) в животных моделях без использования иммуносупрессии [2, 98]. Соответствие антигенов HLA в человеческой популяции не является обязательным условием для успешной трансплантации печени, и также известно, что трансплантация печени является единственной трансплантацией солидного органа, которая в 20% случаев может быть проведена успешно без использования иммунодепрессантов [2]. Причин снижения иммунного ответа несколько, однако в большинстве случаев это происходит благодаря функциям некоторых паренхиматозных клеток печени [2]. Посредством наличия иммунной толерантно-

сти происходит клиническая адаптация, характеризующаяся нормализацией концентрации печёночных ферментов в плазме крови при их транзитном повышении из-за приёма некоторых гепатотоксичных препаратов [2, 82]. Классический пример данной адаптации был описан в 1975 году: рассматривались пациенты с изониазид-индуцированным транзитным увеличением уровня печёночных ферментов (38% пациентов от общего числа пациентов, принимавших данный препарат), при этом в большинстве случаев произошла спонтанная нормализация содержания в крови последних несмотря на продолжающееся лечение изониазидом [99]. Недавно несколько исследований и моделей на животных показали, что в случае искусственного ингибирования иммунной толерантности печени ЛС, ранее не вызывавшие поражения печени или вызывавшие кратковременное и легкое ЛПП, в новых условиях служили причиной активации Т-клеток и в итоге способствовали развитию более стойких и тяжелых ЛПП [2, 72, 96, 97].

Эпителиальные клетки паренхимы печени - гепатоциты, а также холангиоциты, выстилающие желчные протоки, не единственные клетки, функционирующие в этом органе. В печени млекопитающих находятся различные типы клеток, например, непаренхиматозные клетки, необходимые для нормальных биологических и иммунологических функций: синусоидальные эндотелиальные клетки, клетки Купфера, являющиеся резидентными макрофагами печени, звездчатые клетки, являющиеся перицитами, обнаруженными в перисинусоидальном пространстве, лимфоциты и дендритные клетки [2]. Синусоидальные эндотелиальные клетки печени продуцируют цитокины, активируют CD4 + Т-клетки и по сути являются барьером между лейкоцитами или другими макромолекулами, присутствующими в синусоидальном пространстве, и гепатоцитами [2, 100, 101]. Клетки Купфера представляют собой специализированные макрофаги, локализующиеся в перипортальных синусоидах. Они фагоцитируют и устраняют антигены и патогены, поступающие в паренхиму печени вместе с венозной кровью из кишечника [2]. Иммунная толерантность печени зависит в первую очередь от действия аутокринных и паракринных цитокинов, секретируемых клетками Купфера в ответ на липополисахаридную стимуляцию иммунных клеток и антигенпрезентирующих клеток (как самих Купферовских клеток, так и синусоидальных эндотелиальных клеток) [2]. Клетки Купфера и синусоидальные эндотелиальные клетки экспрессируют ряд цитокинов, в их числе интерлейкин 10 (IL-10), трансформирующий ростовой фактор бета (*англ.*: Transforming growth factor beta, TGFβ), ФНО-альфа, а также простагландины. Продукция цитокинов происходит конститутивно или в ответ на липополисахариды, что приводит к подавлению адгезии лейкоцитов к эндотелиальным синусоидальным клеткам печени, экспансии регуляторных Т-клеток и ингибировании активации Т-клеток, в результате чего иммунная толерантность печени повышается [2, 82].

Проводились детальные исследования, продемонстрировавшие, что, если ингибировать иммунную толерантность печени через контрольные точки иммунного ответа, то это может привести к развитию идиосинкразического ЛПП. Ответственный за запрограммированную клеточную смерть белок 1 (*англ.*: Programmed cell death 1, PD1) и цитотоксический Т-лимфоцитарного антигена 4 (*англ.*: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4), также известный как CD152 белковый рецептор, связанный с цитотоксическим Т-лимфоцитом, функционируют в качестве иммунных контрольных точек и подавляют иммунные ответы, способствуя сохранению иммунной толерантности в печени [2, 102]. У PD1 -/- мышей (популяция мышей, отрицательная по обоим аллелям гена ответственного за программируемую клеточную гибель белка), которым вводили антитела к CTLA4 до назначения амодиахина, выявлено более выраженное амодиахин-индуцированное поражение печени чем у мышей, получавших только амодиахин [82]. PD1 -/- мыши, получавшие антитела к CTLA4, имели слабые адаптационные возможности иммунной системы и послужили животной моделью идиосинкразического амодиахин-индуцированного поражения печени с выраженным нарушением её функции и повреждением её структурных элементов [2, 103]. В другом исследовании при моделировании аллергических реакций на грызунах М. Chakraborty et al. [72] приводят доказательства того, что иммунную толерантность в печени можно преодолеть и тем самым вызвать галотан-индуцированный аллергический гепатит. В данной работе самки мышей BALB/c получали двойную дозу галотана, чтобы повысилась чувствительность к препарату. В результате приёма препарата наблюдались повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), перивенозный некроз и инфильтрация CD11b+/Gr-1+ клетками печени через 24 ч после введения препарата с последующей полной нормализацией уровня АЛТ, что говорит о клинической адаптации. Субпопуляция супрессорных клеток миелоидного происхождения в пределах CD11b+/GR-1+ фракции ингибировала пролиферацию как CD4+, так и CD8+ Т-клеток, и сохраняла иммунную толерантность в печени. При введении лабораторным грызунам антител к Gr-1 (за 24 ч до повторного приёма галотана) и истощении иммуносупрессорных клеток CD11b+/Gr-1+ повторное введение галотана вызывало более сильное поражение печени через 9 дней после повторного приёма [72]. В этом случае, у грызунов, получавших антитела Gr-1, также наблюдалось более тяжёлое и медленное течение воспалительного процесса в тканях печени, некроз, повышенная инфильтрация печёночной ткани эозинофилами и Т-клетками [72]. Интересно, что в модели амодиахин-индуцированного поражения печени гибель гепатоцитов реализовывалась через апоптоз, инициировавшийся цитотоксическими Т-клетками CD8, тогда как в модели галотан-индуцированного поражения печени отмечалось возникновение литического некроза, вызванного активацией CD4 Т-клетками и запуском гуморального звена иммунитета при участии системы комплемента [2, 72, 96].

Патофизиологические механизмы различных клиничко-морфологических вариантов ЛППП

В настоящее время выделяют несколько клиничко-морфологических вариантов ЛППП, что закреплено в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лекарственно-индуцированным поражениям печени 2019 г. [19]. Так, выделяют вариант ЛППП с развитием некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрацией, холестатический вариант, смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант, стеатоз, сосудистый вариант, вариант с хроническим течением с развитием тяжелого фиброза и цирроза печени и вариант с развитием опухоли печени. В каждом из них присутствуют свои специфические механизмы.

Холестатический вариант ЛППП

Холестатический вариант ЛППП клиничски выражается застоем желчи или невозможностью попадания желчи в просвет тонкой кишки в результате нарушение секреции желчных кислот гепатоцитами или обструкции желчевыводящих путей (внутрипечёночных и внепечёночных желчных протоках) [30]. Лекарственно-индуцированный внутрипечёночный холестаза чаще всего имеет идиосинкразическую природу [30]. По характеру данный вариант ЛППП бывает острым или хроническим. Острый холестаза возникает в результате нарушения секреции желчи в каналы, что происходит из-за повреждения печёночных клеток без/с развитием воспаления. Из-за повреждения гепатоцитов желчные кислоты накапливаются в клетках печени, способствуя ещё большему повреждению митохондрий и, как следствие, развитию апоптоза или некроза. Некоторые ЛС (например, циклоспорин) метаболизируются в печени через фазы 1 и 2 (метаболическую трансформацию и конъюгацию), их метаболиты выводятся вместе с желчью [30]. Канальцевый транспортер, устойчивый к воздействию многих ЛС, отвечает за транспорт жирных кислот из гепатоцитов в каналы. ЛС и их метаболиты могут индуцировать печёночный холестаза путём нарушения транспорта желчных кислот через каналикулярную (билиарную) мембрану, что также ограничивает скорость образования желчи. Нарушение транспорта опосредовано либо прямым ингибированием транспортера, либо непрямым через интернализацию и деградацию транспортера или нарушение экспрессии генов данного белка [30]. Наиболее часто нарушение работы насоса выведения желчных кислот (*англ.*: Bile Salt Export Pump, BSEP) происходит при употреблении ЛС, индуцирующих развитие печёночного холестаза пациентами, имеющими полиморфизм V444A генов, кодирующих BSEP [30].

Хронический холестаза возникает в результате повреждения желчных протоков или каналцев (синдром "исчезающих" желчных протоков) и длится более 6 месяцев [30]. Возможно также развитие склерозирующего холангита. Повреждение клеток желчных протоков возникает в результате токсического воздействия ЛС или его метаболита, экскретирующегося вместе с желчью или опосредованно - через активацию адаптивной иммунной системы [104].

Стеатоз

Стеатоз печени гистологически определяется как отложение триглицеридов внутри гепатоцитов [30]. Триглицериды, состоящие из глицерола и остатков свободных жирных кислот метаболизируются и в избытке накапливаются внутри гепатоцитов, что обычно ассоциировано либо с увеличением их поглощения из периферических тканей, или с избыточным поступлением с пищей, или усилением липогенеза *de novo*, либо с уменьшением их утилизации (бета-окисление жиров), либо с ингибированием элиминации (экспорт триглицеридов в форме липопротеинов очень низкой плотности [ЛПОНП]) [30, 105]. Стеатогепатит - это стеатоз в комбинации с воспалением и повреждением гепатоцитов с или без формирования фиброза [30].

Лекарственно-индуцированный стеатоз классифицируется по преобладающему стеатотическому признаку: макровезикулярный (происходит смещение ядра клетки на периферию), микровезикулярный и стеатогепатитоподобное поражение [19, 30]. Некоторые ЛС (например, тамоксифен или амиодарон) могут накапливаться в митохондриях гепатоцитов, что влечёт за собой нарушение работы электронной транспортной цепи и бета-окисление жиров [30]. Блокада тока электронов через цепь увеличивает накопление электронов, которые взаимодействуют с кислородом и способствуют генерации АФК, что в совокупности с истощением АТФ и воспалением приводит к клеточному некрозу [30]. Другие препараты (например, троглитазон и салицилаты) ингибируют вход длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс, увеличивают их накопление в цитозоле, и стимулируют образование триглицеридов, которые накапливаются в гепатоцитах [30, 105]. Наконец, ЛС (например, тетрациклин) могут ингибировать экспорт и транспорт триглицеридов в форме ЛНОНП [30].

Лекарственно-индуцированный стеатоз обратим [30], если не развился стеатогепатит или цирроз. У некоторых пациентов риск развития лекарственно-индуцированного стеатоза печени повышен в связи с наличием у них других факторов риска его развития, таких, как ожирение, метаболический синдром, коморбидность или генетическая предрасположенность. Из-за повышения распространённости стеатоза, ассоциированного с неалкогольной жировой болезнью печени в Западной популяции [30], становится все более актуальной проблема потребления лекарственных препаратов, потенциально способных вызвать развитие лекарственно-индуцированного стеатоза печени, прогрессирующего в стеатогепатит. Стеатоз нарушает работу системы цитохрома P450, влияя на метаболизм [30]. Другие механизмы возникновения лекарственно-индуцированного стеатоза в настоящее время продолжают изучаться.

Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительного приема таких ЛС, как глюкокортикостероиды, эстрогены, амиодарон, блокаторы кальциевых каналов, противомаларийные препараты, тамоксифен и др. [1].

Сосудистый вариант ЛПП

Некоторые ЛС (например, антинеопластические) способны повреждать звёздчатые клетки печени и эндотелиальные клетки, выстилающие синусоидные капилляры, в результате чего развиваются отёк, тромбоз мелких внутривенных сосудов, приводящие к обструкции венозного оттока (и нарушению оттоку лимфы), расширению синусоидов, перегрузке давлением, печеночно-клеточному некрозу и, в ряде случаев, центральнобулярному фиброзу [30]. Данное патологическое состояние известно как синдром синусоидальной обструкции или венозно-окклюзионная болезнь [30]. Другие лекарственные препараты могут стать причиной развития пелиозного гепатита, при котором в паренхиме печени наблюдаются множественные заполненные кровью полости, не содержащие эндотелиальную выстилку [30]. Данное расстройство может привести к повреждению других эндотелиальных синусоидных клеток, увеличению давления в синусоидах из-за нарушения оттока крови, или печеночно-клеточному некрозу. Разрыв полостей, заполненных кровью может привести к серьёзному перитонеальному кровотечению.

Встречаются и другие сосудистые варианты ЛПП, например, тромбоз и окклюзия печеночных вен, клинически проявляющийся синдромом Бадда-Киари [30]. Повреждение эндотелиальных клеток синусоидов и венул ведёт к активации коагуляционного каскада и формированию тромба. Тромбоз затем служит причиной окклюзии печеночных вен, приводит к увеличению давления в портальной вене и печеночных синусоидах, появлению асцита и варикозному расширению вен пищевода [30].

Клинико-морфологический вариант ЛПП с развитием опухоли печени

Вариант ЛПП с развитием опухоли печени включает [19] включает гепатоцеллюлярную аденому, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и др. Данные формы ЛПП ассоциированы с приемом небольшого количества ЛС, чаще всего с их длительным применением. К сожалению, патогенетические механизмы развития данного варианта поражения печени до конца не изучены, но предполагается изменение структуры молекулы ДНК [30].

Заключение

Таким образом, ЛПП является довольно распространённым клиническим состоянием, в ряде случаев способным нести за собой тяжёлые жизнеугрожающие осложнения. Частота и тип ЛПП зависят как от индивидуальных особенностей организма пациента, так и от токсического потенциала ЛС, его дозы и схемы применения. На сегодняшний день выделяет два основных типа ЛПП: прямое дозозависимое и идиосинкразическое, в общем виде не зависящее от дозы ЛС, повреждение печени. Патогенетических механизмы ЛПП крайне многообразны, сложны и могут характеризоваться вовлечением в процесс тех или иных структурных элементов печени, в силу чего они иногда рассматриваются исходя из клинико-морфологических изменений в ткани печени. В развитии повреждения печени на фоне того

или иного ЛС могут играть роль образование токсических реактивных метаболитов, ковалентное связывания ЛС с антигенными детерминантами внутренней среды организма, продукция активных форм кислорода, активация сигнальных путей апоптоза и рецептор-опосредованные взаимодействия, повреждение митохондрий и взаимодействие ЛС с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Вместе с тем, на сегодняшний день необходимо дальнейшее изучение молекулярных основ гепатотоксичности ЛС для того, чтобы спрогнозировать потенциальные риски для пациента и снизить частоту развития ЛПП и их осложнений. Знание механизмов ЛПП имеет важное значение для практикующего врача, поскольку позволяет оптимизировать диагностику заболеваний печени, а также совершенствовать подходы к их лечению и профилактике.

Литература / References

1. Коренская ЕГ, Парамонова ОВ. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21 (8):78–83. [Korenskaya EG, Paramonova OV. Medicinal liver damage is one of the important problems in a comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019; 21(8):78–83. (In Russian)] DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355
2. Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1018. DOI: 10.3390/ijms18051018
3. Motamedi N, Kaplowitz N, Dara L. Clinical considerations of drug-induced hepatotoxicity. In: *Comprehensive Toxicology*. 3rd ed. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2017:608–624. DOI: 10.1016/b978-0-12-801238-3.95665-4
4. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005;(4):489–499. DOI: 10.1038/nrd1750
5. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clinics in Liver Disease*. 2013;17(4):507–518. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.002
6. Dara L, Han D, Kaplowitz N. Mechanisms of Cell Death and Relevance to Drug Toxicity. *Drug-Induced Liver Disease*. 3rd ed. Cambridge; 2012:608–624. DOI: 10.1016/B978-0-12-387817-5.00006-6
7. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalan E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Obaid Shakil A, Lee WM, the Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a united states multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42(6):1364–1372. DOI: 10.1002/hep.20948
8. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World Journal of Hepatology*. 2017;9(10):491–502. DOI: 10.4254/wjh.v9.i10.491
9. Navarro VJ, Barnhart HX, Bonkovsky HL, Davern TJ, Fontana RJ, Grant L, Hoofnagle JH, Reddy KR, Seff LB, Serrano J, Sherker AH, Stolz A, Talwalkar JA, Vega M, Vuppalanchi R. The Rising Burden of Herbal and Dietary Supplement Induced Hepatotoxicity in the U.S.A. *Hepatology*. 2013;58:264A
10. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, Karlsen TH. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019;70(6):1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

11. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R, Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512–521. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
12. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
13. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins P.B, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J, United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1340–1352. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
14. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM, US Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(12):947–954. DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007
15. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: Results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065–2076. DOI: 10.1002/hep.23937
16. Wei G, Bergquist A, Broomé U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, Sangfelt P, Danielsson A, Sandberg-Gertzén H, Löf L, Prytz H, Björnsson E. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(3):393–401. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01818.x
17. Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005;40(9):1095–1101. DOI: 10.1080/00365520510023846
18. Ohmori S, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Yamanaka T, Deguchi M, Sakai T, Takase K, Nakano T, Tameda Y. Clinical characteristics and prognostic indicators of drug-induced fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(53):1531–1534.
19. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЕА, Марченко НВ, Некрасова ТП, Никитин ИГ. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, Marchenko NV, Nekrasova TP, Nikitin IG. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russian)] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
20. Остроумова ОД, Борисова ЕВ, Пиксина ГФ, Павлева ЕЕ. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций). *Медицинский алфавит*. 2020;(21):58–68. [Ostroumova OD, Borisova EV, Piksina GF, Pavleeva EE. Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations) *Meditsinskiy Alfavit*. 2020;(21):58–68. (In Russian)] DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-58-68
21. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: An overview over the most critical compounds. *Archives of Toxicology*. 2015;89(3):327–334. DOI: 10.1007/s00204-015-1456-2
22. Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, Andrade RJ, Latin Dili Network Latindilin And Spanish Dili Registry. The Latin American DILI registry experience: A successful ongoing collaborative strategic initiative. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(3):313. DOI: 10.3390/ijms17030313
23. Takikawa H, Murata Y, Horiike N, Fukui H, Onji M. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009;39(5):427–431. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00486.x
24. Denk H. Medikamentöse Schädigungen der Leber [Drug-induced liver injury]. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 2002;(86):120–125.
25. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression Patterns*. 2018;18(1):19–30. DOI: 10.3727/105221617X15084371374138
26. Галимова СФ. Лекарственные поражения печени (часть I). Трансплантология. 2011;(1):13–21. [Galimova SF. Drug-induced liver injuries (part I). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(1):13–21. (In Russian)] DOI: 10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21
27. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2015;139(7):876–887. DOI: 10.5858/arpa.2014-0214-RA
28. Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G, Jonasson JG, Einarsdóttir R, Ludvíksson BR, Gudbjörnsson B, Olafsson S. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3):602–608. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.062
29. Nouredin N, Kaplowitz N. Overview of Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Key Challenges in DILI Research. In: Chen M, Will Y. (eds) *Drug-Induced Liver Toxicity. Methods in Pharmacology and Toxicology*. Humana, New York, NY. 2018:3–18. DOI: 10.1007/978-1-4939-7677-5_1
30. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018.
31. Mak A, Johnston A, Utrecht J. Effects of immunization and checkpoint inhibition on amodiaquine-induced liver injury. *Journal of Immunotoxicology*. 2017;14(1):89–94. DOI: 10.1080/1547691X.2017.1290716
32. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology*. 2004;40(1):23–26. DOI: 10.1002/hep.20312
33. Lee WM. Acetaminophen and the US acute liver failure study group: Lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2004;40(1):6–9. DOI: 10.1002/hep.20293
34. Major JM, Zhou, EH, Wong HL, Trinidad JP, Pham TM, Mehta H, Ding Y, Staffa JA, Iyasu S, Wang C, Willy ME. Trends in rates of acetaminophen-related adverse events in the United States. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(5):590–598. DOI: 10.1002/pds.3906

35. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006;15(6):398–405. DOI: 10.1002/pds.1191
36. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. *Medical Clinics of North America*. 2005;89(6):1145–1159. DOI: 10.1016/j.mcna.2005.06.009
37. Prescott LF. Gastrointestinal absorption of drugs. *Medical Clinics of North America*. 1974;58(5):907–916. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)32088-0
38. Josting D, Winne D, Bock KW. Glucuronidation of paracetamol, morphine and 1-naphthol in the rat intestinal loop. *Biochemical Pharmacology*. 1976;25(5):613–616. DOI: 10.1016/0006-2952(76)90399-3
39. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1973;187(1):185–194.
40. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser H. Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1974;16(4):676–684. DOI: 10.1002/cpt1974164676
41. Van De Straat R, De Vries J, Kulkens T, Debets AJ, Vermeulen NP. Paracetamol, 3-monoalkyl- and 3,5-dialkyl derivatives. Comparison of their microsomal cytochrome P-450 dependent oxidation and toxicity in freshly isolated hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*. 1986;35(21):3693–3699. DOI: 10.1016/0006-2952(86)90653-2
42. Moldéus P. Paracetamol metabolism and toxicity in isolated hepatocytes from rat and mouse. *Biochemical Pharmacology*. 1978;27(24):2859–2863. DOI:10.1016/0006-2952(78)90201-0
43. Gibson JD, Pumford NR, Samokyszyn VM, Hinson JA. Mechanism of acetaminophen-induced hepatotoxicity: covalent binding versus oxidative stress. *Chemical Research in Toxicology*. 1996;9(3):580–585. DOI: 10.1021/tx950153d
44. DeLeve LD, Wang X, Kaplowitz N, Shulman HM, Bart JA, van der Hoek A. Sinusoidal endothelial cells as a target for acetaminophen toxicity. Direct action versus requirement for hepatocyte activation in different mouse strains. *Biochemical Pharmacology*. 1997;53(9):1339–1345. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00048-8
45. Pumford NR, Hinson JA, Benson RW, Roberts DW. Immunoblot analysis of protein containing 3-(cystein-S-yl)acetaminophen adducts in serum and subcellular liver fractions from acetaminophen-treated mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1990;104(3):521–532. DOI: 10.1016/0041-008x(90)90174-s
46. Lauschke VM, Mkrtchian S, Ingelman-Sundberg M. The role of microRNAs in liver injury at the crossroad between hepatic cell death and regeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;482(3):399–407. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.084
47. Wang K, Zhang S, Marzolf B, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, Hood LE, Galas DJ. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2009;106(11):4402–4407. DOI: 10.1073/pnas.0813371106
48. Szkolnicka D, Lucendo-Villarin B, Moore JK, Simpson KJ, Forbes SJ, Hay DC. Reducing Hepatocyte Injury and Necrosis in Response to Paracetamol Using Noncoding RNAs. *STEM CELLS Translational Medicine*. 2016;5(6):764–772. DOI: 10.5966/sctm.2015-0117
49. Jaeschke H, Williams CD, Farhood A. No evidence for caspase-dependent apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2011;53(2):718–719. DOI: 10.1002/hep.23940
50. Sharma M, Gadang V, Jaeschke A. Critical role for mixed-lineage kinase 3 in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Molecular Pharmacology*. 2012;82(5):1001–1007. DOI: 10.1124/mol.112.079863
51. Kaplowitz N, Win S, Than TA, Liu ZX, Dara L. Targeting signal transduction pathways which regulate necrosis in acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):5–7. DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.050
52. Nakagawa H, Maeda S, Hikiba Y, Ohmae T, Shibata W, Yanai A, Sakamoto K, Ogura K, Noguchi T, Karin M, Ichijo H, Omata M. Deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates acetaminophen-induced liver injury by inhibiting c-Jun N-terminal kinase activation. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1311–1321. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.006
53. Gunawan BK, Liu ZX, Han D, Hanawa N, Gaarde WA, Kaplowitz N. c-Jun N-terminal kinase plays a major role in murine acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2006;131(1):165–178. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.045
54. Hanawa N, Shinohara M, Saberi B, Gaarde WA, Han D, Kaplowitz N. Role of JNK translocation to mitochondria leading to inhibition of mitochondria bioenergetics in acetaminophen-induced liver injury. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(20):13565–13577. DOI: 10.1074/jbc.M708916200
55. Win S, Than TA, Han D, Petrovic LM, Kaplowitz N. c-Jun N-terminal kinase (JNK)-dependent acute liver injury from acetaminophen or tumor necrosis factor (TNF) requires mitochondrial Sab protein expression in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(40):35071–35078. DOI: 10.1074/jbc.M111.276089
56. Huo Y, Win S, Than TA, Yin S, Ye M, Hu H, Kaplowitz N. Antcin H Protects Against Acute Liver Injury Through Disruption of the Interaction of c-Jun-N-Terminal Kinase with Mitochondria. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2017;26(5):207–220. DOI: 10.1089/ars.2016.6833
57. Win S, Than TA, Min RW, Aghajan M, Kaplowitz N. c-Jun N-terminal kinase mediates mouse liver injury through a novel Sab (SH3BP5)-dependent pathway leading to inactivation of intramitochondrial Src. *Hepatology*. 2016;63(6):1987–2003. DOI: 10.1002/hep.28486
58. Uzi D, Barda L, Scaiewicz V, Mills M, Mueller T, Gonzalez-Rodriguez A, Valverde AM, Iwawaki T, Nahmias Y, Xavier R, Chung RT, Tirosh B, Shibolet O. CHOP is a critical regulator of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*. 2013;59(3):495–503. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.024
59. Kon K, Kim JS, Jaeschke H, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. *Hepatology*. 2004;40(5):1170–1179. DOI: 10.1002/hep.20437
60. Masubuchi Y, Suda C, Horie T. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*. 2005;42(1):110–116. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.015
61. Ramachandran A, Lebofsky M, Baines CP, Lemasters JJ, Jaeschke H. Cyclophilin D deficiency protects

- against acetaminophen-induced oxidant stress and liver injury. *Free Radical Research*. 2011;45(2):156–164. DOI: 10.3109/10715762.2010.520319
62. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26:173–179. DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06592.x
63. Gujral JS, Knight TR, Farhood A, Bajt ML. Jaeschke H. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *The Journal of Toxicological Sciences*. 2002;67(2):322–328. DOI:10.1093/toxsci/67.2.322
64. Jaeschke H, Gujral JS, Bajt ML. Apoptosis and necrosis in liver disease. *Liver International*. 2004;24(2):85–89. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0906.x
65. Lawson JA, Fisher MA, Simmons CA, Farhood A, Jaeschke H. Inhibition of Fas receptor (CD95)-induced hepatic caspase activation and apoptosis by acetaminophen in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1999;156(3):179–186. DOI: 10.1006/taap.1999.8635
66. Bajt ML, Cover C, Lemasters JJ, Jaeschke H. Nuclear translocation of endonuclease G and apoptosis-inducing factor during acetaminophen-induced liver cell injury. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2006;94(1):217–225. DOI: 10.1093/toxsci/kfl077
67. Monshi MM, Faulkner L, Gibson A, Jenkins RE, Farrell J, Earnshaw CJ, Alfirevic A, Cederbrant K, Daly AK, French N, Pirmohamed M, Park BK, Naisbitt DJ. Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;57(2):727–739. DOI: 10.1002/hep.26077
68. Tsutsui H, Terano Y, Sakagami C, Hasegawa I, Mizoguchi Y, Morisawa S. Drug-specific T cells derived from patients with drug-induced allergic hepatitis. *Journal of Immunology*. 1992;149(2):706–716.
69. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver International*. 2016;36(2):158–165. DOI: 10.1111/liv.12988
70. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The Importance of Patient-Specific Factors for Hepatic Drug Response and Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(10):1714. DOI: 10.3390/ijms17101714
71. Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors. *FASEB Journal*. 2009;23(6):1625–1637. DOI: 10.1096/fj.08-111005
72. Chakraborty M, Fullerton AM, Semple K, Chea LS, Proctor WR, Bourdi M, Kleiner DE, Zeng X, Ryan PM, Dagur PK, Berkson JD, Reilly TP, Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis develops in mice when myeloid-derived suppressor cells are depleted prior to halothane treatment. *Hepatology*. 2015;62(2):546–557. DOI: 10.1002/hep.27764
73. Chakraborty M, Fullerton AM, Semple K, Chea LS, Proctor WR, Bourdi M, Kleiner DE, Zeng X, Ryan PM, Dagur PK, Berkson JD, Reilly TP, Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis develops in mice when myeloid-derived suppressor cells are depleted prior to halothane treatment. *Hepatology*. 2015;62(2):546–557. DOI: 10.1002/hep.27764
74. Wuillemin N, Adam J, Fontana S, Krähenbühl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *Journal of Immunology*. 2013;190(10):4956–4964. DOI:10.4049/jimmunol.1202949
75. Roth RA, Maiuri AR, Ganey PE. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2017;360(2):461–470. DOI: 10.1124/jpet.116.237578
76. Küsters S, Gantner F, Künstle G, Tiegs G. Interferon gamma plays a critical role in T cell-dependent liver injury in mice initiated by concanavalin A. *Gastroenterology*. 1996;111(2):462–471. DOI:10.1053/gast.1996.v111.pm8690213
77. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms, and functions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004;75(2):163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252
78. Morita M, Watanabe Y, Akaike T. Protective effect of hepatocyte growth factor on interferon-gamma-induced cytotoxicity in mouse hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21(6):1585–1593. DOI: 10.1016/0270-9139(95)90463-8
79. Vodovotz Y, Kim PK, Bagci EZ, Ermentrout GB, Chow CC, Bahar I, Billiar TR. Inflammatory modulation of hepatocyte apoptosis by nitric oxide: in vivo, in vitro, and in silico studies. *Current Molecular Medicine*. 2004;4(7):753–762. DOI: 10.2174/1566524043359944
80. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Questions and controversies: the role of necroptosis in liver disease. *Cell Death Discovery*. 2016;2:16089. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.89
81. Gantner F, Leist M, Lohse AW, Germann PG, Tiegs G. Concanavalin A-induced T-cell-mediated hepatic injury in mice: the role of tumor necrosis factor. *Hepatology*. 1995;21(1):190–198. DOI: 10.1016/0270-9139(95)90428-x
82. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. A murder mystery in the liver: who done it and how? *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(11):4068–4071. DOI: 10.1172/JCI90830
83. Günther C, He GW, Kremer AE, Murphy JM, Petrie EJ, Amann K, Vandenabeele P, Linkermann A, Poremba C, Schleicher U, Dewitz C, Krautwald S, Neurath MF, Becker C, Wirtz S. The pseudokinase MLKL mediates programmed hepatocellular necrosis independently of RIPK3 during hepatitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(11):4346–4360. DOI: 10.1172/JCI87545
84. Suda J, Dara L, Yang L, Aghajan M, Song Y, Kaplowitz N, Liu ZX. Knockdown of RIPK1 Markedly Exacerbates Murine Immune-Mediated Liver Injury through Massive Apoptosis of Hepatocytes, Independent of Necroptosis and Inhibition of NF- κ B. *Journal of Immunology*. 2016;197(8):3120–3129. DOI:10.4049/jimmunol.1600690
85. Filliol A, Piquet-Pellorce C, Le Seyec J, Farooq M, Genet V, Lucas-Clerc C, Bertin J, Gough PJ, Dimanche-Boitrel MT, Vandenabeele P, Bertrand MJ, Samson M. RIPK1 protects from TNF- α -mediated liver damage during hepatitis. *Cell Death and Disease*. 2016;7(11):e2462. DOI: 10.1038/cddis.2016.362
86. Dara L, Kaplowitz N. Cell Death in Drug-Induced Liver Injury. *Cellular Injury in Liver Diseases*. Cham; 2017;1–35. DOI: 10.1007/978-3-319-53774-0_1
87. von Greyerz S, Bültemann G, Schnyder K, Burkhart C, Lotti B, Hari Y, Pichler WJ. Degeneracy and additional alloreactivity of drug-specific human alpha beta(+) T cell clones. *International Immunology*. 2001;13(7):877–885. DOI: 10.1093/intimm/13.7.877
88. von Greyerz S, Zanni MP, Frutig K, Schnyder B, Burkhart C, Pichler WJ. Interaction of sulfonamide derivatives with the TCR of sulfamethoxazole-specific human alpha beta+ T cell clones. *Journal of Immunology*. 1999;162(1):595–602.

89. Grove JI, Aithal GP. Human leukocyte antigen genetic risk factors of drug-induced liver toxicology. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2015;11(3):395–409. DOI: 10.1517/17425255.2015.992414
90. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, Oseroff C, Lu S, Jakoncic J, de Oliveira CAF, Yang L, Mei H, Shi L, Shabanowitz J, English AM, Wriston A, Lucas A, Phillips E, Mallal S, Grey HM, Sette A, Hunt DF, Buus S, Peters B. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2012;109(25):9959–9964. DOI: 10.1073/pnas.1207934109
91. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(6):1562–9.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.990
92. Li AP. A review of the common properties of drugs with idiosyncratic hepatotoxicity and the "multiple determinant hypothesis" for the manifestation of idiosyncratic drug toxicity. *Chemico-Biological Interactions*. 2002;142(1-2):7–23. DOI: 10.1016/s0009-2797(02)00051-0
93. Dugan CM, MacDonald AE, Roth RA, Ganey PE. A mouse model of severe halothane hepatitis based on human risk factors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;333(2):364–372. DOI: 10.1124/jpet.109.164541
94. Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. *British Journal of Anaesthesia*. 1991;67(1):84–99. DOI: 10.1093/bja/67.1.84
95. Khouri MR, Saul SH, Dlugosz AA, Soloway RD. Hepatocanalicular injury associated with vitamin A derivative etretinate. An idiosyncratic hypersensitivity reaction. *Digestive Diseases and Sciences*. 1987;32(10):1207–1211. DOI: 10.1007/BF01300208
96. Shaw PJ, Ganey PE, Roth RA. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2010;118(1):7–18. DOI: 10.1093/toxsci/kfq168
97. Mak A, Uetrecht J. The Role of CD8 T Cells in Amodiaquine-Induced Liver Injury in PD1-/-Mice Cotreated with Anti-CTLA-4. *Chemical Research in Toxicology*. 2015;28(8):1567–1573. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00137
98. Metushi IG, Hayes MA, Uetrecht J. Treatment of PD-1(-/-) mice with amodiaquine and anti-CTLA4 leads to liver injury similar to idiosyncratic liver injury in patients. *Hepatology*. 2015;61(4):1332–1342. DOI: 10.1002/hep.27549
99. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *Journal of Hepatology*. 2015;62:170–185. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.042
100. Uetrecht J, Kaplowitz N. Inhibition of immune tolerance unmasks drug-induced allergic hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(2):346–348. DOI: 10.1002/hep.27824
101. Fraser R, Dobbs BR, Rogers GW. Lipoproteins and the liver sieve: the role of the fenestrated sinusoidal endothelium in lipoprotein metabolism, atherosclerosis, and cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21(3):863–874. DOI: 10.1002/hep.1840210337
102. Dieter P, Schulze-Specking A, Karck U, Decker K. Prostaglandin release but not superoxide production by rat Kupffer cells stimulated in vitro depends on Na⁺/H⁺ exchange. *European Journal of Biochemistry*. 1987;170(1–2):201–206. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb13687.x
103. Mitchell JR, Long MW, Thorgerisson UP, Jollow DJ. Acetylation rates and monthly liver function tests during one year of isoniazid preventive therapy. *Chest*. 1975;68(2):181–190. DOI: 10.1378/chest.68.2.181
104. Переверзев АП, Остроумова ОД, Кочетков АИ. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. *Качественная клиническая практика*. 2020;(3):61–74. [Pereverzev AP, Ostroumova OD, Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):61–74. (In Russian)] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74
105. Переверзев АП, Остроумова ОД. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):66–76. [Pereverzev AP, Ostroumova OD. Drug-Induced Fatty Liver Disease. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):66–76. (In Russian)] DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: ak_info@list.ru; тел.: +7(906)0895581; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Акимова Елизавета Сергеевна, ординатор первого года кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова; адрес: Российская Федерация, 127423, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; e-mail: akimova.liza.96@gmail.com; тел.: +7(926)6544769; <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(903)1696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Author information

Aleksey I. Kochetkov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1, bldg. 1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone +7(906)089 5581, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>, e-mail: ak_info@list.ru

Elizaveta S. Akimova, resident, chair of outpatient therapy, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Address: 20/1, Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127423; Phone: +7(926)6544769; e-mail: akimova.liza.96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Olga D. Ostroumova, Dr.Med.Sci., Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Address: 2/1, bldg. 1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(903)1696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Дата поступления: 14.10.2020

Дата рецензирования: 15.10.2020

Принята к печати: 03.12.2020

Received 14 October 2020

Revision Received 15 October 2020

Accepted 03 December 2020