

А. А. Бова, П. В. Криушев

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: МЕСТО АДЕМЕТИОНИНА

Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Гепатопротекторы нашли широкое применение в клинической практике. Они применяются не только у больных с патологией печени, но и с целью уменьшения токсического воздействия различных лекарственных средств таких как антибиотики, цитостатики и др.

Среди большой группы гепатопротекторов только единичные препараты имеют доказательную базу их эффективности. В данном сообщении нами проанализированы подходы к назначению адеметионина, имеющего наиболее доказанную эффективность средств указанной группы. Изложены механизмы действия адеметионина, проанализирована доказательная база.

Ключевые слова: адеметионин, цирроз, гепатит, холестаз, фосфолипиды.

A. A. Bova, P. V. Kriushev

HEPATOPROTECTORS: PLACE OF ADEMETIONINE

Hepatoprotectors widely used in clinical practice. They are used not only in patients with liver disease, but also are used to reduce the toxic effects of various drugs such as antibiotics, cytostatics, and others.

Among the large group of hepatic only single drugs have the evidence base their effectiveness. In this report, we analyzed the approaches to the appointment ademetionine having the most proven effectiveness of the specified group. Set out the mechanisms of action ademetionine, analyzed the evidence base.

Key words: ademetionine, cirrhosis, hepatitis, cholestasis, phospholipids.

Адеметионин (синонимы: S-аденозил-L-метионин, S-аденозилметионин, сульфаденозил-L-метионин, SAMe) является производным серосодержащей незаменимой аминокислоты L-метионина и аденозинтрифосфата (АТФ).

Образование адеметионина в печени происходит с участием фермента метионинаденозилтрансферазы (МАТ), который представлен тремя изомерами. Адеметионин впервые был описан в 1952 году Кантони (4) и по своей природе является одним из основных участников различных биохимических процессов, протекающих в клетках человека. В настоящее время подсчитано, что печень человека в норме, в основном за счет активности МАТ I/III, может синтезировать до 8 грамм S-аденозилметионина в сутки. Печень также является и основным органом-потребителем этого соединения. Так, 85% всех реакций метилирования, в которых принимает участие адеметионин,

протекают именно в печени, и именно в этом органе метаболизируется 45% потребляемого метионина (5).

Природный адеметионин является нестабильным соединением, что затрудняло его использование в клинической практике. Первое стабильное производное адеметионина было синтезировано в 1974 году в Италии.

Согласно международной системе классификации лекарственных средств – анатомо-терапевтическо-химической классификации, фармакологический препарат адеметионина относится к группе А – «Пищеварительный тракт и обмен веществ», подгруппе А16А – «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные». На белорусском фармацевтическом рынке представлены два препарата адеметионина (см. таблицу).

Таблица 1. Препараты урсодезокихолевой кислоты на белорусском фармацевтическом рынке

Наименование	Форма выпуска	Производитель/страна	МНН/состав	Цена мин. Вг
Гептрал	Табл. 400 мг № 20	Эббот/Германия	Адеметионин	402450
Гепрал	Порошок для инъекц. 400 мг № 5	Эббот/Германия	Адеметионин	404500
Гептавер	Порошок для инъекц. 400 мг № 5	Лэнс-ФармООО/Россия	Адеметионин	246000

Кроме гепатопротекторных эффектов S-аденозил-L-метионина он обладает и антидепрессивными свойствами. Хронические заболевания ЖКТ часто сопровождаются эмоциональными расстройствами, а назначение «классических» антидепрессантов у этой категории больных может быть противопоказано, поэтому антидепрессивный эффект адеметионина может оказаться полезным свойством.

Для фармакокинетики адеметионина при пероральном применении характерен выраженный пресистемный метаболизм (разрушение, изменение структуры лекарственного вещества клетками печени после всасывания из кишечника и до попадания в системный кровоток), поэтому биодоступность соединения в плазме крови после применения внутрь невысока. Максимальная концентрация наблюдается в плазме крови через 4–5 часов (8). При внутримышечном введении 96% препарата быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в течение 45 минут. Связь лекарственного препарата с белками сыворотки незначительная (< 5%). Периоды полувыведения (T_{1/2}) составили 80 и 100 минут. Производитель оригинального адеметионина фирма Abbott в Инструкции для медицинского применения своего препарата Гептрал указывает, что неметаболизованный аденозилметионин имеет два пути экскреции – с мочой (около 15%) и с фекалиями (около 23%) (10).

Механизм действия адеметионина – производного незаменимой аминокислоты метионина, эссенциального нутриента, многоплановый. Его синтез в организме без поступления основного «строительного» материала (метионина), невозможен. Вследствие нарушения функционирования ферментных систем в условиях патологии (угнетения МАТ I/III) синтез адеметионина нарушается, поэтому нарушаются и биохимические процессы с его участием, что ухудшает состояние больного. Восполнение запасов адеметионина может нормализовать функционирование клетки.

Уровень экспрессии метионинаденозилтрансферазы I/III прямо зависит от ацетилирования ядерных белков-гистонов (упаковщиков ДНК в ядре и регуляторов транскрипции, репликации и репарации) и обратно зависимо от метилирования динуклеотида цитозин-гуанин- фосфата (СрG) сайта ДНК. Чем более метилированы эти участки ДНК, тем более затруднено связывание с ней транскрипционных белков. В гепатоцитах при патологии печени СрG участки МАТ 1А гена метилированы и МАТ I/III не синтезируется, соответственно SAMe не образуется, а кон-

центрация внутриклеточного метионина увеличивается. Кроме того свободные радикалы (кислород, NO) и некоторые цитокины (TNF-α, IL-6) могут инактивировать МАТ I/III, а глутатион, наоборот, реактивировать (28). При уменьшении концентрации МАТ I/III активность МАТ II, «нечувствительной» к действию окислительных радикалов вырастает (2).

Показано, что принимаемый пациентами метионин не метаболизируется в SAMe, а увеличение его концентрации может достичь токсического порога, что наблюдается в частности у пациентов с выраженным циррозом (11). Это результат нарушения функционирования ферментных систем, отвечающих за его синтез (15), или проявление регулирования его синтеза по принципу обратной связи (концентрация продукта регулирует активность фермента, его образующего). Таким образом, неэффективность высоких доз метионина в повышение печеночного SAMe может объясняться и наличием обратной регуляции образования адеметионина.

В механизме действия адеметионина можно выделить несколько составляющих.

1. Адеметионин – естественный донор лабильных метильных групп. Реакции переноса метильных групп (трансметилирования) важны для синтеза фосфолипидов, в том числе фосфатидилхолина, некоторых протеинов (акцелерина, например), биогенных аминов, стероидов, гистонов, а также метилирования ДНК. Наиболее важным в механизме действия аденозилметионина при заболеваниях печени многие авторы считают его влияние на синтез фосфатидилхолина, в том числе и из фосфатидилэтанолamina, и образованных им фосфолипидов. Фосфолипиды участвуют в процессах восстановления клеточных мембран, препятствуют нарушению функционирования ассоциированных с ними рецепторов и транспортных систем, восстанавливают текучесть мембраны за счет нормализации соотношения холестерина к фосфолипидам. Угнетение активности фосфолипидметилтрансферазы – ключевого фермента синтеза фосфолипидов – наблюдается при многих заболеваниях печени, например, при циррозах ее активность снижается на 50% (6,20,32).

Реакции трансметилирования чрезвычайно важны для синтеза белка, интенсивно протекающего в гепатоцитах, а также для метаболизма ксенобиотиков, в том числе. Процесс метилирования – важный этап синтеза нейротрансмиттеров в нервных клетках, например, серотонина и глицина, что может частично объяснить центральные эффекты адеметионина (1,6).

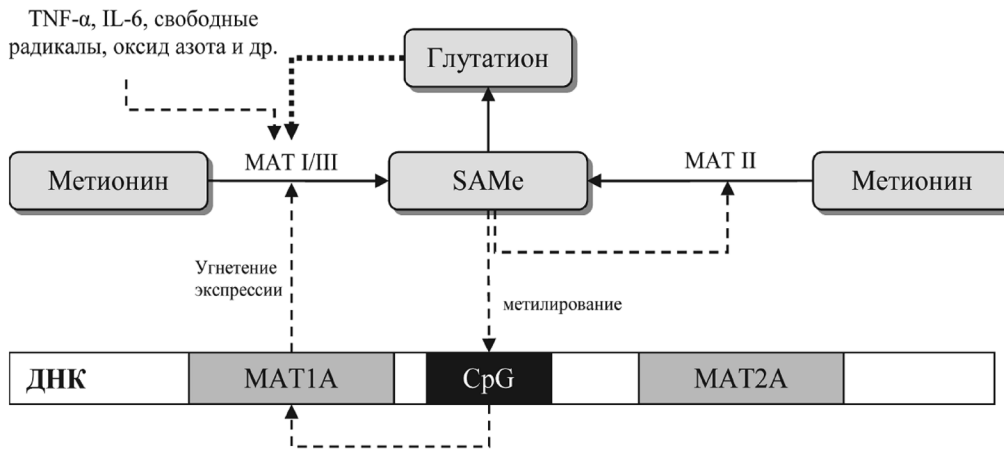


Рис. 1. Регуляция синтеза адеметионина

Присутствие адеметионина в клетке способствует развитию эффектов интерферонов, предотвращая HCV-ассоциированное угнетение активности генов, ответственных за развитие эффектов интерферонов (6,17).

SAMe через 3 часа после введения этанола за счет метилирования гистона H3K4me2 усиливает экспрессию и синтез алкогольдегидрогеназы. Количество мРНК ацетальдегиддегидрогеназы и CYP2E1 увеличивается, но не приводит к росту концентрации этих ферментов.

2. SAMe участвует в реакциях транссульфурирования на разных этапах синтеза основного компонента внутриклеточной антиоксидантной системы – глутатиона. Восполнение дефицита эндогенного адеметионина позитивно влияет на статус антиоксидантной защиты и предотвращает или уменьшает повреждение, причиненные свободными радикалами (6,40), уменьшая проявления перекисного окисления и стеатоза, которые были индуцированы алкоголем. При этом метионин не смог продемонстрировать превентивного эффекта в отношении развития алкогольного стеатоза и цирроза (19).

3. Адеметионин участвует в реакциях трансаминирования (аминопропилирования), которые необходимы для синтеза полиаминов (спермина, спермидина, их предшественника – путресцина), то есть функционирования рибосом и синтеза белка. Этот тип реакций способствует регенерации печени (16,20).

Аденозилметионин двойственно влияет на процессы пролиферации гепатоцитов, то есть регенерацию печеночной ткани и развитие опухолей. С одной стороны, повышенная активность MAT II и дефицит этого соединения в клетке ассоциируются с клеточной пролиферацией, а с другой – экспрессия MAT I/III и избыток SAMe, напротив, замедляют этот процесс. Считается, что фактор роста гепатоцитов (HGF) через ацетилирование гистонов увеличивает экспрессию MAT II и именно таким образом стимулирует регенерацию ткани печени и малигнизацию, а SAMe является прямым антагонистом HGF, так как блокирует MAT II.

Длительный дефицит SAMe при хронических заболеваниях печени уже способствует малигнизации. Поэтому восстановление физиологических концентраций адеметионина может быть крайне важно при лечении гепатобилиарной патологии (2).

Избыток SAMe при хронической патологии печени, если действие повреждающего агента (инфекции, вирусов, свободных радикалов и так далее) не нивелировано, будет препятствовать регенерации и, теоретически, способствовать фиброзу.

Возвращаясь к вопросу адеметионин-опосредованного синтеза полиаминов, отметим, что спермин и спермидин в экспериментах проявляют анальгетические и противовоспалительные свойства, а путресцин может выступать в роли комитогена эпидермального ростового фактора (EGF) и самостоятельно стимулировать пролиферацию гепатоцитов (3).

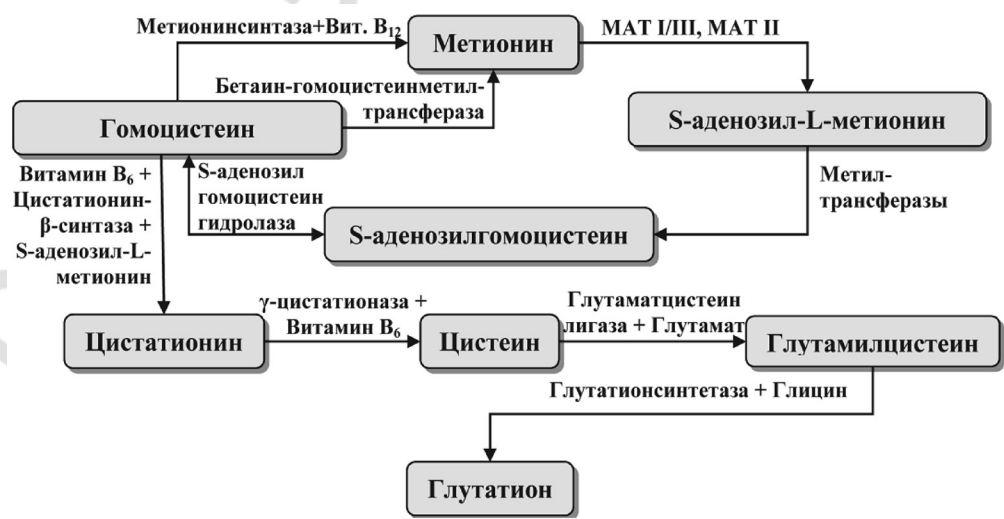


Рис. 2. Участие адеметионина в синтезе глутатиона

Один из метаболитов адеметионина – таурин участвует в синтезе желчных кислот, что объясняет эффективность SAmE в лечении холестаза. Дефицит таурина делает желчные кислоты водонерастворимыми и приводит к их кумуляции в гепатоцитах, что заканчивается их апоптозом (12,16). Кроме того, таурин участвует в обеспечении нормального осмотического давления внутри гепатоцита в ответ на повышение осмолярности межклеточной жидкости.

Механизмы развития противовоспалительного и антифибротического эффектов адеметионина связывают как с его влиянием на выше перечисленные реакции, так и с прямым угнетением/индукцией ферментов (угнетение продукции провоспалительного цитокина TNF- α , а также стимулирование продукции IL-10). Данные эффекты связывают с угнетением активности NF- κ B, наблюдаемой при назначении адеметионина, с эффектами полиаминов, образующихся с его участием, а также активного метаболита адеметионина – 5⁻-метилтиоаденозина (22).

Кроме того, аденозилметионин угнетает продукцию индуцибельной NO-синтетазы, что способствует уменьшению воспаления (12). SAmE блокирует TGF- β стимулированный синтез коллагена 1-го типа.

Положительную роль S-аденозилметионин может играть и при перегрузке гепатоцитов железом. Являясь источником цистеина, который за счет хелатных свойств связывает растворимое железо, адеметионин может оказаться полезным у пациентов с токсическими поражениями печени железосодержащими соединениями, анемиями различного генеза и алкогольной болезнью печени (13).

Известно, что SAmE и 5⁻-метилтиоаденозин в раковых клетках нарушают процессы фосфорилирования, что приводит к апоптозу.

Восстановлением свойственной нормальной клетке процессов можно объяснить большинство положительных эффектов SAmE. Хотя это утверждение и справедливо, действие адеметионина все же не может быть сведено только к «нормализации протекания реакций метилирования, транссульфурирования и аминопропилирования». В понимании механизма действия адеметионина все еще достаточно «белых пятен» и противоречий, разрешение которых поможет более точно определить место этого лекарственного средства в фармакотерапии заболеваний печени.

Условием безопасного использования адеметионина является соблюдение правил хранения и введения препарата, который неустоек во внешней среде и подвержен разрушающему воздействию света, температуры и pH.

Если одни авторы исследований утверждают, что SAmE – исключительно безопасный препарат, риск развития побочных реакций которого низкий, то другие призывают сохранять осторожность в отношении его применения.

Так, производитель адеметионина фирма Abbott указывает, что частота развития побочных реакций составляет – 7,2% (10).

Профессор Т. Д. Звягинцева в своих исследованиях указывает, что частота развития побочных реакций при пероральном приеме адеметионина составляет 13%, внутривенном и внутримышечном – 2,7 и 5,6% соответственно, незначительно отличаясь в исследованиях от частоты побочных реакций в группе плацебо (12).

При различных заболеваниях печени описаны следующие побочные эффекты SAmE: диарея или запор, вздутие живота, боль в области живота, изжога, преходящая бессонница, сухость во рту, головокружение, потливость. Возможно развитие аллергических реакций разной степени тяжести – ангионевротического отека, отека гортани, появление аллергических энантем, а также местных эффектов – флебитов и некрозов (10).

Среди других возможных побочных реакций указываются: увеличение риска развития урологических инфекций, мышечные судороги, болезненность суставов, гипертермия, гриппоподобный синдром, желудочно-кишечное кровотечение (10).

В литературе встречаются противоречащие друг другу указания на возможность развития тяжелого серотонинового синдрома при одновременном применении SAmE и некоторых антидепрессантов (кломипрамин, трициклики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, триптофан-содержащие средства) (9,26).

Возможны побочные реакции со стороны ЦНС (гипомании, мании или повышение тревожности) при назначении адеметионина пациентам с сопутствующими биполярными расстройствами. В Инструкции по использованию оригинального адеметионина имеется упоминание о редко возникающей побочной реакции – суицидальном поведении и суицидальных мыслях в период лечения депрессии до стадии ремиссии. Это может быть связано и с самой болезнью, поэтому необходимо соблюдение мер безопасности до выздоровления больного. Использование адеметионина (см. Инструкцию по применению препарата) способно влиять на скорость реакции и вызывать обмороки, поэтому от работы, требующей повышенного внимания (вождение транспорта или на высоте, например) в период лечения адеметионном стоит воздержаться (10).

Несмотря на то, что использование адеметионина у беременных женщин с холестазом не обнаружило каких-либо негативных воздействий на плод, в I и II триместре беременности препарат назначают только после всесторонней оценки риска развития побочных реакций у матери и плода и потенциальной пользы от его применения. Это же актуально и в периоде лактации (10).

Безопасность и эффективность назначения аденозилметионина в детском возрасте до настоящего времени не установлена.

Доказательные данные систематических обзоров и мета-анализов, в том числе Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества, посвященные эффективности применения адеметионина в лечении патологии печени, не всегда однозначны и не лишены недостатков.

В обзоре 1990-го года, проведенном Coltorti M. с соавторами об эффективности адеметионина у пациентов с заболеваниями печени с внутриспеченочным холестазом приводит к выводу о том, что аденозилметионин способен уменьшать клинические проявления холестаза (зуд, дискомфорт, утомляемость) и позитивно влиять на уровни биохимических маркеров – билирубина и щелочной фосфатазы (27).

В анализе эффективности адеметионина при внутриспеченочном холестазе (Frezza M. с соавторами, начало 90-х годов) показано, что адеметионин в сравнении с плацебо через 15–30 дней терапии статистически значимо прекращал кожный зуд, нормализовал или выраженно снижал (более чем на 50%) уровни общего и связанного билирубина, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы (28).

Авторы небольшого обзора и мета-анализа R. Tambini и др., 1997 г. изучали влияние адеметионина на исход внутриспеченочного холестаза беременных и пришли к выводу, что SAmE может оказаться эффективным симптоматическим средством для уменьшения выраженности зуда и уменьшения концентрации билирубина (29).

В выводах наиболее обширного систематического обзора и мета-анализов начала 2000 г. (M. Hardy) уточнялось влияние адеметионина на течение холестаза разной этиологии (хронический гепатит и цирроз, холестаз беременных) (23).

При холестазе беременных в сравнении с плацебо SAmE статистически значимо уменьшал как выраженность кожного зуда, так и концентрацию билирубина. Качественный анализ сравнительной эффективности адеметионина с урсодолевой кислотой показал, что оба препарата обладают выраженным противозудным действием, но уступают по своей эффективности собственной комбинации. В отношении влияния аденозилметионина и УДХК на уровни билирубина какого-либо вывода сделать не удалось (24). При этом, хотя комбинация «УДХК + адеметионин» и показала себя более эффективной

в сравнении с монотерапией одним из этих средств, безопасность ее в отношении здоровья плода остается предметом дальнейшего изучения (30). В 2009 году Европейская Ассоциация по изучению печени рекомендовала использование упомянутой комбинации у беременных женщин с внутрипеченочным холестазазом при неэффективности монотерапии УДХК (31).

Результаты анализа влияния адеметионина и комбинации его с УДХК, также как и монотерапии этими средствами, были рассмотрены в систематическом обзоре сотрудников Кокрейновского сообщества Burrows R. F. с соавторами 2001 года и пересмотрены в 2010 году. Авторы обзора констатируют недостаточное методологическое качество исследований, проведенных по данной проблеме, подчеркивают хороший профиль безопасности препарата и в итоге приходят к выводу, что в настоящее время убедительных доказательств эффективности SAmе, впрочем, как и УДХК, в терапии холестаза беременных не существует, хотя адеметионин и способен положительно влиять на выраженность зуда (25).

Такие же исходы оценивались и при анализе влияния адеметионина у пациентов с хроническим гепатитом. Относительный риск сохранения клинически выраженного зуда в группах SAmе оказался в 2 раза меньше, чем в группах плацебо. Подобные результаты были получены авторами и при проведении оценки относительного риска уменьшения уровня билирубина. Аденозилметионин статистически значимо лучше плацебо уменьшал выраженность этого показателя.

В отношении исходов острого гепатита, цирроза печени различной этиологии, заболеваний печени без холестаза и цирроза, а также трансплантаций печени авторам не удалось сделать однозначного вывода о влиянии адеметионина (малочисленность качественных исследований). Отмечается, что влияние адеметионина на показатели выживаемости пациентов с гепатобилиарной патологией практически не изучалось. Наиболее чувствительными маркерами влияния аденозилметионина явились трансаминазы.

Гепатобилиарной группой Кокрейновского сообщества в 2001 и в 2006 годах анализировались общая смертность пациентов, смертность, ассоциированная с заболеваниями печени, частота трансплантаций и осложнений основного заболевания и фармакотерапии при пероральном и инъекционном применении адеметионина у пациентов с алкогольной болезнью печени. Авторы обзора призывают к проведению многочисленных и высококачественных исследований в будущем, которые, в частности, дадут ответ на набравшие вопросы об оптимальной дозе, качестве жизни и фармакоэкономической составляющей терапии SAmе и будут проведены с учетом данных морфологического исследования. В настоящее время основания его использования в практической деятельности сомнительны, так как адеметионин не продемонстрировал значимого влияния на оцениваемые показатели, а также на количество потребляемого алкоголя (21).

Не получено однозначных данных о влиянии адеметионина на течение и исход вирусного гепатита С. Систематических обзоров без или с мета-анализами к настоящему времени не проведено, результаты имеющихся исследований противоречивы, а наблюдаемые некоторыми авторами открытых исследований позитивные изменения при этих болезнях могут быть объяснены не только метилированием белков-факторов транскрипции и чувствительностью к интерферону, но и влиянием адеметионина на внутрипеченочный холестаза, развитие которого характерно для интерферонотерапии. Уменьшение такого побочного эффекта интерферонов позволяет провести полноценный курс противовирусной терапии и добиться лучших результатов (16).

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество исследований эффективности адеметионина, с точки зрения доказательной медицины говорить о целесообразности его обязательного назначения пациентам с инфекционными гепатита-

ми, алкогольной болезнью печени и холестаза беременных преждевременно. Являясь средством симптоматического лечения, он способен уменьшить проявления холестаза и депрессии, улучшить качество жизни у этих пациентов, но его воздействие на более глобальные показатели (смертность общая, смертность вследствие гепатобилиарной патологии, прогрессирующая фиброза) остается под вопросом (32)

Адеметионин имеет хороший терапевтический потенциал, основанный на многовекторном механизме действия, относительно безопасен, но по-прежнему нуждается в проведении высококачественных клинических исследований и работ их обобщающих (32).

Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения, введенные в действие приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 19 мая 2005 г. № 274, а так же аналогичный Российский документ не предусматривают использование адеметионина для лечения заболеваний печени (33)

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени и Американской гастроэнтерологической ассоциации нам так же не удалось обнаружить упоминаний об адеметионине.

Литература

1. *Encyclopedia of molecular mechanisms of disease*. Berlin: Springer; 2009.
2. Anstee, QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAmе) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1097–109.
3. Татаренко, О. Адеметионин – надежная защита печени и поддержка пациента во время химиотерапии. *Здоров'я України.* 2011; (Тематический номер): 23–5.
4. Cantoni, GL. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate. *J Am Chem Soc.* 1952;74(2942–2943).
5. Friedel, HA, Goa KL, Benflod P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs.* 1989 Sep;38(3):389–416.
6. Ивашкин, ВТ, Буеверов АО. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазазом. *Здоровье Украины.* 2010 Apr;(4):3–4.
7. Юрьев, КЛ. Гептрал (адеметионин) – гепатопротектор и анти-депрессант. *Укр. Мед. Часопис.* 2012;(187):61–9.
8. Bombardieri, G, Pappalardo G, Bernardi L, Barra D, Di Palma A, Castrini G. Intestinal absorption of S-adenosyl-L-methionine in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983 Apr;21(4):186–8.
9. Kaye, GL, Blake JC, Burroughs AK. Metabolism of exogenous S-adenosyl-L-methionine in patients with liver disease. *Drugs.* 1990; 40 Suppl 3:124–8.
10. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
11. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov 1;76(5):1183S–1187S.
12. Звягинцева, ТД, Чернобай АИ. Внутрипеченочный холестаза: от патогенеза до лечения. *Укр. Мед. Часопис.* 2012;(5/6):79–83.
13. Харченко, НВ, Харченко ВВ, Анохина ГА. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени. *Ліки України.* 2008;(4(120)):80–2.
14. Ruiz, F, Corrales FJ, Miqueo C, Mato JM. Nitric oxide inactivates rat hepatic methionine adenosyltransferase In vivo by S-nitrosylation. *Hepatology.* 1998 Oct;28(4):1051–7.
15. Hardwick, DF, Applegarth DA, Cockcroft DM, Ross PM, Cder RJ. Pathogenesis of methionine-induced toxicity. *Metab. Clin. Exp.* 1970 May;19(5):381–91.
16. Бабак, ОЯ. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу. *Український Терапевтичний Журнал.* 2005;(3):4–22.
17. Жданов, КВ, Гусев ДА, Рязанов АН. Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2009;(2):24–9.

18. *Ou, X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, et al.* Inhibition of human betaine-homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem. J.* 2007 Jan 1;401(1):87–96.

19. *Lieber, CS, DeCarli LM.* An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. *J. Med. Primatol.* 1974;3(3):153–63.

20. *Буеверов, АО.* Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2001;(3):16–20.

21. *Rambaldi, A, Gluud C.* S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002235.

22. *Veal, N, Hsieh C-L, Xiong S, Mato JM, Lu S, Tsukamoto H.* Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004 Aug;287(2):G352–362.

23. *Southern California Evidence-Based Practice Center/RAND.* S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Rockville, MD (2101 East Jefferson Street, Rockville, 20852): U. S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2002.

24. *Floreni, A, Paternoster D, Melis A, Grella PV.* S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996 Aug;67(2):109–13.

25. *Burrows, RF, Clavisi O, Burrows E.* Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000493.

26. *Papakostas, GI, Alpert JE, Fava M.* S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2003 Dec;5(6):460–6.

27. *Coltorti, M, Bortolini M, Di Padova C.* A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAMe) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1990 Feb;12(1):69–78.

28. *Frezza, M, Terpin M.* Use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders: meta-analysis of clinical trials. *Drug Investigation (New Zealand).* 1992;4(Suppl. 4):101–8.

29. *Tambini, R, Fracassetti O, Minola E.* S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a meta-analysis study. *J. Hepatol.* 1997;26(Suppl.1):168.

30. *Binder, T, Salaj P, Zima T, Vnтек L.* Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(5):383–91.

31. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.* *J. Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237–67.

32. *Матвеев, А. В.* Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013 г.281–348.

33. *Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения.* Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 19 мая 2005 г. № 274. Минск.