



S-адеметионин в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

Корочанская Н. В.^{1,2}, Дурлештер В. М.^{1,2}, Басенко М. А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ», 350063, Россия, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ Краснодарского края, 350012, Россия, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Красных партизан 6

Для цитирования: Корочанская Н. В., Дурлештер В. М., Басенко М. А. S-адеметионин в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 68–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-68-73

✉ Для переписки:

**Корочанская
Наталья Всеволодовна**
nvk-gastro@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., руководитель гастроэнтерологического центра; профессор кафедры хирургии № 3

Дурлештер Владимир Моисеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3; заместитель главного врача по хирургии

Басенко Михаил Андреевич, клинический ординатор кафедры хирургии № 3

Резюме

Представлен обзор экспериментальных и клинических исследований, обосновывающих актуальность включения S-адеметионина в комплексную терапию НАЖБП, направленную на коррекцию оксидативного стресса в гепатоцитах и трансформацию пищевого поведения лиц с избыточной массой тела при развитии депрессивных расстройств.

Ключевые слова: S-адеметионин, неалкогольная жировая болезнь печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-68-73>



S-adenomethionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

N. V. Korochanskaya^{1,2}, V. M. Durlshcher^{1,2}, M. A. Bacenko^{1,2}

¹ FSBEI HE "Kuban state medical university MHC RF", 350063, Russia, Krasnodar region, Krasnodar, st. Mitrofan Sedin, 4

² SBIHC "Region clinic hospital N 2" MHC of Krasnodar region, 350012, Russia, Krasnodar region, Krasnodar, st. Red partisans 6

For citation: Korochanskaya N. V., Durlshcher V. M., Bacenko M. A. S-adenomethionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 68–73. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-68-73

Natalia V. Korochanskaya, doctor of Med.Sci. Head of gastroenterological centre, Professor of the Department of surgery N 3; Deputy Chief Doctor in surgery; ORCID: 0000-0002-5538-9419

Vladimir M. Durlshcher, doctor of Med.Sci., Professor, Head of the Department of surgery N 3, Deputy director of Chief doctor in surgery; ORCID: 0000-0002-74200553

Mikhail A. Bacenko, resident doctor of the Department of surgery N 3; ORCID:0000-0002-3286-030X

✉ Corresponding author:

Natalia V. Korochanskaya
nvk-gastro@mail.ru

Summary

The experimental and clinic data supporting S-adenomethionin application in NAFLD complex therapy were presented. The therapy corrects an oxidative stress in hepatocytes and transforms the nutrition behavior in patients with excessive body weight when depressive syndrome is developed.

Keywords: S-adenomethionin, non-alcoholic fatty liver disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

S-адометионин – метаболически активная молекула с плеiotропными эффектами, которая участвует в целом ряде биохимически реакций, является предшественником глутатиона и основным донором метильных групп, необходимых для синтеза фосфолипидов, гистонов и белков [1–3]. Процесс синтеза

эндогенного S-адометионина нарушен при хронических заболеваниях печени, что объясняет большой интерес исследователей к патогенетической роли заместительной терапии S-адометионином при ряде диффузных заболеваний печени и, в частности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [3].

Патогенетическое обоснование терапии НАЖБП S-адометионином

Независимо от этиологии хронических воспалительных заболеваний печени, скорость прогрессирования заболевания определяется взаимодействием таких факторов как генетические особенности макроорганизма, вид патогенного агента и целый ряд внешних воздействий [4]. Особенности питания являются одним из факторов внешней среды [5]. В последние годы стало очевидным, что помимо биологической усвояемости специфических нутриентов и эссенциальных аминокислот, индивидуальные метаболические возможности макроорганизма по преобразованию нутриентов в активные метаболиты влияют на метаболизм гепатоцитов в норме и при патологии [2]. Яркой иллюстрацией является эссенциальная аминокислота метионин и ее биологически активный метаболит S-адометионин, нарушение синтеза которого закономерно возникает при хронических заболеваниях печени [6,7]. Заместительная терапия экзогенным S-адометионином в настоящее время активно

используется при ряде острых и хронических заболеваний печени [2, 8], в частности, НАЖБП.

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью или вторым типом сахарного диабета, что позволяет рассматривать это заболевание как печеночное проявление метаболического синдрома [9–11]. В основе НАЖБП лежит избыточное поступление свободных жирных кислот в печень. Нарушение баланса между скоростью импорта/синтеза и экспорта/катаболизма жирных кислот в печени ведет к стеатозу, который является адаптивной реакцией, направленной на трансформацию потенциально липотоксичных свободных жирных кислот в биохимически стабильные триглицериды [12]. При перегрузке гепатоцитов триглицеридами развивается стеатогепатит в результате оксидативного стресса при окислении свободных жирных кислот; прямой липотоксичности; эндотоксин/TLR4-индуцированной активации иммунной системы, увеличения секреции провоспалительных цитокинов [13–15].

S-адеметионин участвует в трех основных типах биохимических реакций: трансметилирование, транссульфирирование и аминопропилирование [16, 17]. Эта молекула является основным донором метильных групп в реакциях синтеза аминокислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков [18]. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что при воспалительном процессе в печени, в частности, при развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) большое значение приобретают процессы перекисного окисления липидов с избыточной генерацией свободных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов [19]. S-адеметионин – универсальный антиоксидант, кроме того, является предшественником синтеза глутатиона [20], что было неоднократно продемонстрировано в экспериментальных [21–24] и клинических исследованиях [25]. Важно, что экзогенный S-адеметионин

способствует повышению синтеза глутатиона и нормализует текучесть внутренней мембраны митохондрий, что является ключевым фактором поддержания адекватного функционирования гепатоцитов [22, 23]. Кроме того, S-адеметионин модулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами [8] при повреждении печени.

Активно изучается роль S-адеметионина в сборке липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липогенезе. Несмотря на то, что все клетки млекопитающих конвертируют метионин в гомоцистеин с участием S-адеметионина, именно в печени протекает до 85% всех реакций трансметилирования [26, 27]. Клетки млекопитающих экспрессируют два гена – MAT1 и MAT2, которые кодируют две гомологичные каталитические субъединицы альфа 1 и альфа 2. Делеция MAT 1 нарушает сборку ЛОНП, что может быть устранено экзогенным введением S-адеметионина [28].

Патогенетическое обоснование применения S-адеметионина как антидепрессанта при НАЖБП

Психосоциальные факторы имеют существенное влияние на течение НАЖБП, поскольку тесно ассоциированы с ожирением, пищевым поведением и результатами диетических воздействий. Лица с невротическим типом личности чаще подвержены негативным эмоциям, эмоциональному и экстернальному вариантам пищевого поведения, находятся в группе риска по ожирению [29–31]. Пациенты НАЖБП с высоким уровнем невротизма нуждаются в коррекции пищевого поведения и более интенсивной поддержке мультидисциплинарной командой врачей для успешного снижения массы тела. Известно, что депрессия и тревога ассоциированы с более высоким риском ожирения [32, 33] и повышенный уровень депрессии сопряжен с неблагоприятными результатами мероприятий по снижению массы тела во время участия в комплексных программах [34]. Ожирение также ассоциировано со снижением когнитивных способностей, особенно исполнительской функции [35]. Сниженная исполнительская функция является предиктором диссоциации между планируемым и актуальным пищевым поведением, что свидетельствует об интегральном значении исполнительской функции в успешной регуляции пищевого поведения [36]. Нарушения когнитивной функции являются предиктором субоптимальных результатов у лиц, участвующих в программах по снижению массы тела [37].

Известно, что у пациентов с НАЖБП повышена частота депрессивных расстройств, по сравнению с общей популяцией [38]. Вместе с тем, еще недостаточно изучены уровень тревоги и личностные особенности пациентов, которые могут влиять на исходы терапии НАЖБП и программы по снижению массы тела. Учет этих факторов, несомненно, может повысить эффективность индивидуализированных программ по ведению пациентов с НАЖБП. В частности, показано, что лица с депрессией, как правило, в меньшей степени снижают массу тела, по сравнению с пациентами без

депрессивных расстройств [34]. С другой стороны, участие в программах по снижению массы тела нередко ведет к уменьшению симптомов депрессии даже без использования антидепрессантов [39], а комбинированная терапия по снижению массы тела с подключением антидепрессантов дает наиболее оптимальные результаты по устранению симптомов депрессии [40], даже если не удастся достичь снижения массы тела. С другой стороны, пациенты, у которых в наибольшей степени уменьшаются симптомы депрессии, добиваются наибольшей потери массы тела [41]. Таким образом, клинически важным является включение антидепрессантов в комплексные программы по снижению массы тела у пациентов НАЖБП с коморбидной депрессией.

В последние два десятилетия эффективность S-адеметионина как антидепрессанта была изучена более чем в 40 клинических исследованиях. Результаты этих исследований были обобщены в обзорах, опубликованных в 1988 [42], 1989 [43], 1994 [44] и 2000 [45] годах. Мета-анализ, проведенный Bressa [44], обобщил 25 контролируемых исследований, включающих 791 пациента. Результаты этого мета-анализа свидетельствуют о том, что эффективность S-адеметионина как антидепрессанта существенно превышает эффект плацебо и сопоставима с трициклическими антидепрессантами. Brown и соавторы [45] суммировали данные литературы по использованию S-адеметионина при депрессивных расстройствах, включающие результаты 16 открытых неконтролируемых исследований (660 пациентов); 13 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований (537 человек), 19 контролируемых исследований по сравнению S-адеметионина с другими антидепрессантами (1134 пациентов). Существенный антидепрессивный эффект S-адеметионина был отмечен во всех 16 открытых исследованиях. В 18 контролируемых исследованиях S-адеметионин продемонстрировал эффективность, сопоставимую с имипрамином,

хлоримипрамином и минаприном. Очень важным выводом данных исследований явилось то, что нежелательные явления при применении S-адометионина наблюдались существенно реже, по сравнению с классическими антидепрессантами.

Кроме того, хроническое воспаление, в частности при НАСГ, часто ассоциировано с изменениями самочувствия (повышенная слабость, утомляемость), когнитивными дисфункциями и нарушениями сна [46, 47], которые существенно влияют на качество жизни пациентов. По данным ряда исследователей, повышенная слабость и утомляемость встречается у 70% пациентов с НАЖБП, 75% лиц с алкогольной жировой болезнью печени

и у 40% больных с лекарственными поражениями печени [48, 49].

Взаимосвязь между воспалением в печени и дисфункциями головного мозга опосредована, в первую очередь, провоспалительными цитокинами TNF α , IL-1 β и IL-6 и нейротрансмиттерами (серотонин, кортикотропин-релизинг гормон), которые рассматриваются как основные терапевтические мишени у пациентов с воспалительными изменениями в печени и такими симптомами, как повышенная слабость, утомляемость. Проведен целый ряд исследований, в которых S-адометионин зарекомендовал себя как препарат выбора в подобных клинических ситуациях [50–55].

Заключение

Представленный обзор данных литературы свидетельствует о том, что в мире накопился значительный пул экспериментальных и клинических исследований, обосновывающих актуальность включения S-адометионина в комплексную те-

рапию НАЖБП, направленную на коррекцию оксидативного стресса в гепатоцитах и трансформацию пищевого поведения лиц с избыточной массой тела при развитии депрессивных расстройств.

Литература | References

1. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology*. 2008;134 (6):1641–1654.
2. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr*. 2002;76 (5):1183S–1187S.
3. Martinez-Chantar ML, Garcia-Trevijano ER, Latasa MU, Perez-Mato I, Sanchez del Pino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in Sadenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr*. 2002;76 (5):1177S–1182S.
4. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31 (2):128–146.
5. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25(2):285–294.
6. Martinez-Chantar ML, Garcia-Trevijano ER, Latasa MU, Perez-Mato I, Sanchez delPino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr*. 2002;76 (5):1177S–1182S.
7. Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology*. 2007;45 (5):1306–1312.
8. Purohit V, Abdelmalek MF, Barve S, Benevenga NJ, Halsted CH, Kaplowitz N, et al. Role of S-adenosyl-methionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr*. 2007;86 (1):14–24.
9. Sanyal AJ. American gastroenterological A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1705–1725.
10. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107 (5):450–455.
11. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of fortytwo patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11 (1):74–80.
12. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007;45 (6):1366–1374.
13. Anstee QM, Concas D, Kudo H, Levene A, Pollard J, Charlton P, et al. Impact of pan-caspase inhibition in animal models of established steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2010;53 (3):542–550.
14. Farrell GC, Larter CZ, Hou JY, Zhang RH, Yeh MM, Williams J, et al. Apoptosis in experimental NASH is associated with p53 activation and TRAIL receptor expression. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24 (3):443–452.
15. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest*. 2007;117 (3):539–54
16. Lieber CS, Packer L. S-adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction. *Am J Clin Nutr*. 2002;76 (5):1148S–1150S.
17. Ou X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, et al. Inhibition of human betaine-homocysteine methyl transferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem. J*. 2007;401 (1):87–96.
18. Gil B, Casado M, Pajares MA, Bosca L, Mato JM, Martin-Sanz P, et al. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetases oenzymes during rat liver development. *Hepatology*. 1996;24 (4):876–881.
19. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 (Suppl. 1):173–179.
20. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, Avila MA. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J*. 2002;16 (1):15–26.
21. Song Z, Zhou Z, Chen T, Hill D, Kang J, Barve S, et al. S-denosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. *J Nutr Biochem*. 2003;14 (10):591–597.
22. Garcia-Ruiz C, Morales A, Colell A, Ballesta A, Rodes J, Kaplowitz N, et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine

- attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21(1):207–214.
23. Colell A, Garcia-Ruiz C, Miranda M, Ardite E, Mari M, Morales A, et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1541–1551.
 24. Colell A, Garcia-Ruiz C, Morales A, Ballesta A, Ookhtens M, Rod s J, et al. Transport of reduced glutathione in hepatic mitochondria and mitoplasts from ethanol-treated rats: effect of membrane physical properties and adenosyl-L-methionine. *Hepatology*. 1997;26(3):699–708.
 25. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):407–415.
 26. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J NutrBiochem*. 1990; 1:228–37. [PubMed: 15539209]
 27. Mudd SH, Poole JR. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. *Metabolism*. 1975; 24:721–35. [PubMed: 1128236]
 28. Cano A, Buqu  X, Martínez-U a M, Aurrekoetxea I, Menor A, García-Rodríguez JL, Lu SC, et al. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice. *Hepatology*. 2011; 54:1975–86. [PubMed: 21837751]
 29. Elfhag K, Morey LC. Personality traits and eating behavior in the obese: poor self-control in emotional and external eating but personality assets in restrained eating. *Eat Behav*. 2008; 2008:285–93. [PubMed: 18549987]
 30. Sutin A, Ferrucci L, Zonderman A, Terracciano A. Personality and obesity across the adult life span. *J Pers Soc Psychol*. 2011; 101:579–92. [PubMed: 21744974]
 31. Brummett BH, Babyak MA, Williams RB, et al. NEO personality domains and gender predict levels and trends in body mass index over 14 years during midlife. *J Res Pers*. 2006; 40:222–36.
 32. Bodenlos J, Lemon S, Schneider K, August M, Pagoto S. Associations of mood and anxiety disorders with obesity: comparisons by ethnicity. *J Psychosom Res*. 2011; 71:319–24. [PubMed: 21999975]
 33. Luppino F, de Wit L, Bouvy P, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67:220–9. [PubMed: 20194822]
 34. Pagoto S, Bodenlos JS, Kantor L, et al. Association of major depression and binge eating disorder with weight loss in a clinical setting. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15:2557–9. [PubMed: 18070746]
 35. Smith E, Hay P, Campbell L, Trollor JN. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes Rev*. 2011; 12:740–55. [PubMed: 21991597]
 36. Allan JL, Johnston M, Campbell N. Missed by an inch or a mile? Predicting the size of intention-behaviour gap from measures of executive control. *Psychol Health*. 2011; 26:635–50. [PubMed: 21360414]
 37. Spitznagel MB, Garcia S, Miller LA, et al. Cognitive function predicts weight loss after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9:453–9. [PubMed: 22133580]
 38. Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics*. 2011; 52:127–32. [PubMed: 21397104]
 39. Linde JA, Simon GE, Ludman EJ, et al. A randomized controlled trial of behavioral weight loss treatment versus combined weight loss/depression treatment among women with comorbid obesity and depression. *Ann Behav Med*. 2011; 41:119–30. [PubMed: 20878292]
 40. Pagoto S, Schneider KL, Whited MC, et al. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the be active trial. *Int J Obes*. 2013; 37:1–8.
 41. Busch AM, Whited MC, Appelhans BM, et al. Reliable change in depression during behavioral weight loss treatment among women with major depression. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: E211–8. [PubMed: 23592677]
 42. Janicak PG, Lipinski JD, Comaty JE, et al. S-Adenosyl-methionine: a literature review and preliminary report. *Ala J Med Sci*. 1988;25: 306–13.
 43. Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-Adenosyl-L-methionine: a review of its therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs*. 1989;38:389–416.
 44. Bressa GM. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand*. 1994;154: 7–14.
 45. Brown R, Gerbarg P, Bottiglieri T. S-Adenosylmethionine in the clinical practice of psychiatry, neurology and internal medicine. *Clin Pract Intern Med*. 2000;1:230–41.
 46. D Mello C., Swain M. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: Implications for fatigue and mood disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014, vol.35, pp.9–20.
 47. Sharma A, Gerbarg P, Bottiglieri T, Massoumi L, Carpenter LL, Lavretsky H, Muskin PR, Brown RP, Mischoulon D; as Work Group of the American Psychiatric Association Council on Research. S-Adenosylmethionine (SAMe) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6): e656-e667. doi:10.4088/JCP.16r11113
 48. Elliott C, Frith J, Day CP, Jones DE, Newton JL. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2383–91. doi: 10.1007/s10620-013-2657-2
 49. Chen SS, Yu KK, Huang C, Li N, Zheng JM, Bao SX, Chen MQ, Zhang WH. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury in a Chinese hospital: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34): e4683. doi: 10.1097/md.0000000000004683
 50. Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ад метинин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. Терапевтический архив. 2019. 91(2): 134–142.
 51. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treat-

Райхельсон К. Л., Кондрашина Э. А. Ад метинин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. Терапевтический архив. 2019. 91(2): 134–142

- ment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
52. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335–48. doi: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
 53. Di Perri T, Sacco T, Festi D. The SMACK Investigator Group. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. *Gastroenterol Int*. 1999;12(2):62–8.
 54. Podymova SD, Nadinskaia MYu. Clinical trial of Heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaia Meditsina*. 1998;76(10):45–8 (In Russ.)
 - Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998;76(10):45–8
 55. Baranovsky AYu, Raykhelson KL, Marchenko NV. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii = Clin Perspect Gastroenterol Hepatol*. 2010;9(1):3–10 (In Russ)
 - Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10