



Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности. Клиническое применение и его перспективы на основе доказательной медицины*

Проанализированы данные литературы о физиологической роли адеметионина в биохимических процессах. Приведено патофизиологическое обоснование целесообразности лечения адеметионином («Гептрал») холестатических заболеваний печени, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, ее лекарственных поражений, вирусных гепатитов. Описаны антидепрессивные свойства адеметионина, его значение при заболеваниях психической сферы. Патофизиологические и экспериментальные данные подтверждены результатами клинических исследований, свидетельствующими об эффективности препарата при лечении заболеваний печени, депрессии, алкогольной абстиненции и др. Приведены результаты исследований о безопасности адеметионина и перспективы его использования в клинической практике, в частности в панкреатологии.

Ключевые слова: адеметионин, трансметилирование, транссульфирование, антихолестатический эффект, антидепрессивные свойства, перспективы клинического применения.

Адеметионин — активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени из метионина и аденозина в количестве до 8 г/сут. Содержится во всех тканях и жидкостях организма, но больше всего — в местах его образования и потребления (в печени и мозге). В образовании и функционировании адеметионина активное участие принимают два ключевых фермента — S-аденозил-метионин-синтетаза и метионин-аденозил-трансфераза [15].

Поскольку адеметионин — химически активное соединение, он чрезвычайно нестабилен. При создании препарата на основе адеметионина эта проблема была решена путем присоединения к активному веществу аниона бутандисульфоно-

вой кислоты (SD4). Торговое название препарата «Гептрал», в научных публикациях используют следующие синонимы его действующего вещества: адеметионин SD4, Аде SD4, адеметионин 1,4-бутандисульфат, SAME SD4, адемет SD4, активный метионин SD4, S-аденозил-L-метионин.

Адеметионин играет центральную роль в промежуточном метаболизме. Он принимает участие во многих биохимических реакциях и является предшественником таких важных соединений, как холин, цистеин, таурин, глутатион, коэнзим-A и др., которые синтезируются в клетках (табл. 1) [76]. По универсальности в отношении участия в биохимических реакциях адеметионин уступает только АТФ. Адеметионин «работает» в организме человека по трем принципиальным метаболическим путям: трансметилирование, транссульфирование и аминокпропилирование (синтез полиаминов), в которых он служит либо донором групп, либо модулятором ферментов (рис. 1) [23, 108]. Активность адеметионина в этих процессах связана с наличием положи-

* Статья является обновленной редакцией обзоров литературы [17, 18]. За прошедшие годы накопилась новая информация об адеметионине. В связи с высокой клинической эффективностью препарата и расширением его терапевтических возможностей на основании новых данных авторы сочли необходимым опубликовать дополненную версию статьи.

© Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, 2017

Таблиця 1. **Физиологическая роль метаболитов S-адметионина (по Г. А. Анохиной [1])**

Метаболит	Действие
Холин	Образование фосфатидилхолина (мембраностабилизирующее) Липотропное (транспорт триглицеридов из печени, уменьшение жировой инфильтрации печени) Улучшение прохождения импульса в нервных синапсах Повышение мицеллообразования и улучшение желчевыделения Противовоспалительное (участие в синтезе гормонов коры надпочечников)
Таурин	Конъюгация свободных (токсических) желчных кислот и повышение холесекреторной функции печени) Предотвращение отека печени путем удержания калия внутриклеточно Репарация клеток путем участия в синтезе белка
Цистеин	Репарация клеток путем участия в синтезе белка Стимуляция активности лейкоцитов Связывание свободного железа и предотвращение его токсического действия на печень
Глутатион	Предотвращение нежелательных эффектов большинства ксенобиотиков, в том числе алкоголя, табачного дыма, лекарств Способствует сохранению клеточных мембран печени и других органов, уменьшая процессы перекисного окисления липидов
Нуклеотиды	Усиление репаративных процессов и восстановления ткани печени
Сульфаты	Один из механизмов детоксикации
Акцелерин	Уменьшение геморрагического синдрома

тельного заряда на атоме серы, благодаря чему происходит разрыв сероуглеродных связей.

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов и, в частности, фосфатидилхолина, обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи. При внутрипеченочном холестазае снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембрано-ассоциированных белковых транспортных систем. Адеметионин, являясь донором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина. Для понимания механизма его защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на 2/3 (мембрана митохондрий — на 92 %) состоят из фосфолипидов, 80–90 % которых представлены фосфатидилхолином [6]. Текучесть мембраны в значительной степени определяется ее динамическими характеристиками. Адеметионин-зависимое метилирование фосфолипидов усиливает их поляризацию, вызывая динамические изменения в организации мембран. Благодаря этим изменениям становится возможным непрерывный переход фосфолипидов с внутреннего слоя мембраны на внешний, что увеличивает ее текучесть. Помимо выполнения структурной функции, фосфолипиды уча-

ствуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность ферментных систем. Патогенные факторы, особенно этанол и гепатотоксические вещества, вызывают повреждение мембран гепатоцитов (и цитоплазматических, и митохондриальных), что приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма и некрозу гепатоцитов [6, 23]. Цитопротекторные свойства адеметионина являются универсальными, то есть относятся не только к гепатоцитам, но и к клеткам других органов и тканей, в том числе к ацинарным клеткам поджелудочной железы [5, 44, 105].

Лечение адеметионином нормализует текучесть и проницаемость клеточных мембран, повышает активность Na^+/K^+ -АТФазы, увеличивает энергетический потенциал клетки и в результате улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналы [12, 28, 29, 36].

Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Его недостаток, который характерен практически для всех хронических заболеваний печени, снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ [6, 23].

Варианты повреждений и некроза гепатоцитов являются следствием окислительного стрес-

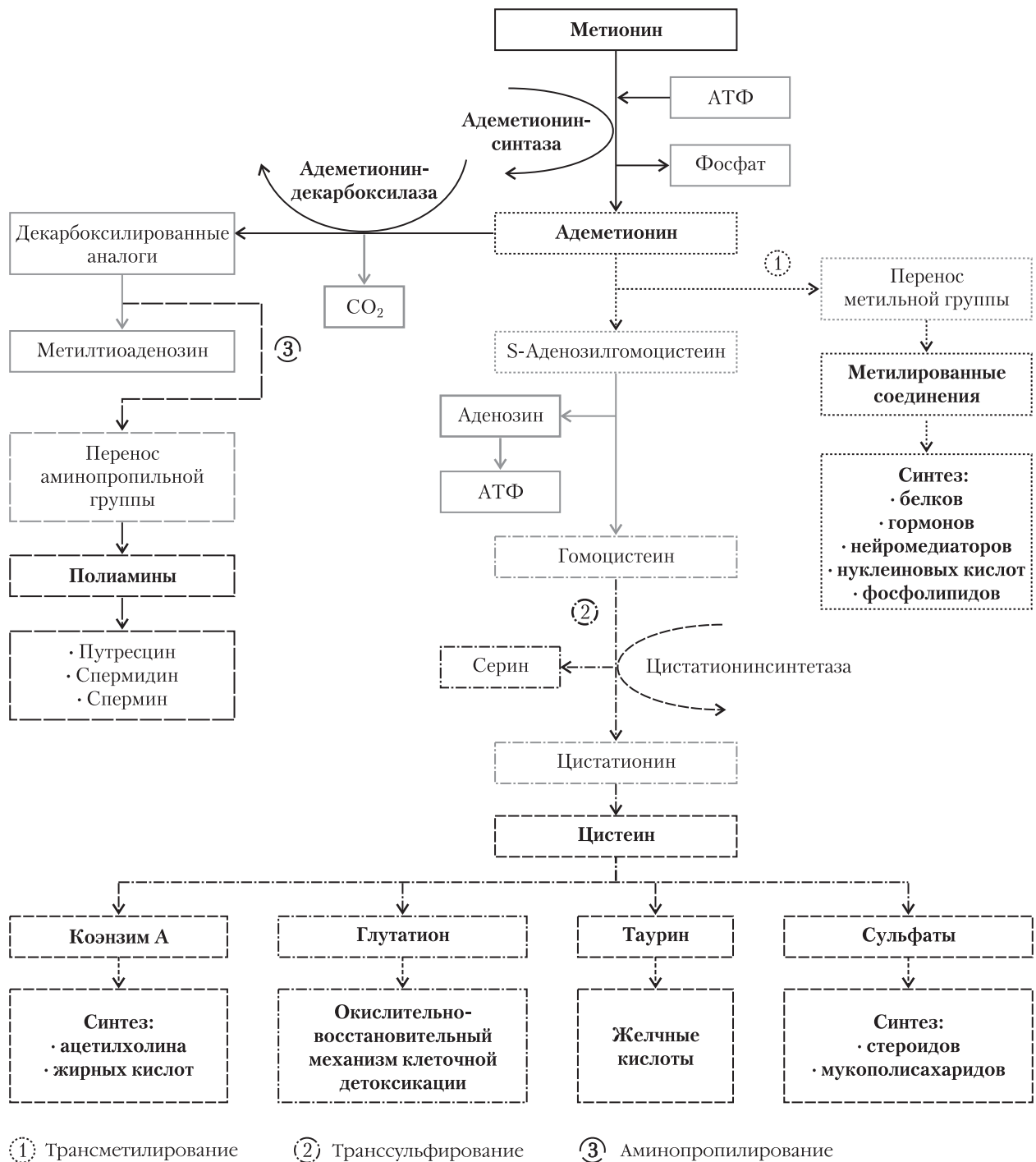


Рис. 1. Основные метаболические пути с участием адеметионина (по Н. А. Friedel и соавт. [76])

са с последующим образованием свободных радикалов. Если количество вновь образующихся свободных радикалов превышает нейтрализующую способность глутатиона, то происходит значительное повреждение клеток. Более того, расходование глутатиона в печени вследствие ее повреждений приводит к инактивации S-аденозил-метионин-синтетазы. Это, в свою очередь, нарушает процесс транссүльфирования, и про-

исходит дальнейшее уменьшение количества глутатиона [56]. Последний является частью биохимической защиты S-аденозил-метионин-синтетазы, то есть этот процесс регулируется обратной связью.

Помимо глутатионового окислительно-восстановительного механизма, существуют другие продукты транссүльфирования адеметионина, играющие важную роль в антитоксической функ-

ции печени: таурин, цистеин, коэнзим-А. Таурин используется в процессе конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгация желчных кислот с таурином увеличивает их растворимость, низкая биодоступность таурина приводит к накоплению токсических желчных кислот в гепатоците [79]. Но свойства таурина не ограничиваются тем, что при соединении с ним свободные токсичные желчные кислоты теряют токсичность и обладают высокими детергентными свойствами, что повышает экскрецию компонентов желчи. Хотя таурин относится к заменимым аминокислотам, важность его для организма настолько велика, что для быстрорастущего детского организма эта аминокислота является незаменимой [11, 103]. Заменимость таурина у взрослых относительная, ведь для его эндогенного синтеза нужна незаменимая аминокислота — метионин. Известно, что растительные белки бедны метионином, поэтому вегетарианцы или лица, соблюдающие пост, а также дети нуждаются в дополнительном введении активной формы метионина — S-аденилметионина. О важности таурина свидетельствует тот факт, что его доля среди аминокислот сердечной мышцы составляет около 50%. Высокая концентрация таурина обнаружена также в лейкоцитах, скелетных мышцах и ЦНС. Высокая потребность в таурине установлена при заболеваниях органов зрения [103].

На обмен таурина отрицательное влияние оказывает не только нерациональное питание, но и интоксикации, особенно алкогольная. Злоупотребление алкоголем ведет к резкому снижению способности организма усваивать таурин, поэтому больным с алкогольной кардиомиопатией показан прием S-аденилметионина. Таурин играет важную роль в обмене калия и удерживает его внутри клетки, препятствуя нарушению сердечного ритма, уменьшает отеки, в том числе сердечные, а также отек мозга. Он участвует в кальциевом и магниевом обменах. С этой точки зрения адеметионин показан больным с алкогольной интоксикацией, атеросклерозом, сер-

дечно-сосудистой недостаточностью, отеком мозга, гипертонической болезнью [103].

В детоксикации ряда метаболитов, в частности желчных кислот, также играют роль сульфаты — субстраты реакций сульфирования. Сульфаты желчных кислот защищают клеточную мембрану от солюбилизирующего действия высоких концентраций несурфурованных желчных кислот, которые накапливаются при внутривнутрипеченочном холестазах [119]. Глутатион и таурин обладают также защитным действием в отношении пруритогенов, то есть биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда [12].

На рис. 2 представлено участие адеметионина в транссульфировании и детоксикации в печени. Указанные свойства адеметионина обосновывают его назначение в качестве патогенетического средства при холестатических заболеваниях печени. Основным показанием для назначения адеметионина является **гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный холестаз**, который развивается при вирусных, алкогольных, лекарственных и других токсических поражениях печени, застойной сердечной недостаточности, метаболических заболеваниях печени (доброкачественный возвратный внутривнутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, недостаточность α_1 -антитрипсина и др.). Эти процессы приводят к снижению активности S-аденозилметил-синтетазы и, соответственно, к нарушению продукции адеметионина [11].

В механизме гепатоцеллюлярного и каналикулярного холестаза выделяют следующие ведущие факторы [28, 29, 36]:

- снижение текучести и проницаемости базолатеральной и/или каналикулярной мембран гепатоцитов в результате алкогольных и лекарственных поражений печени, а также при беременности;
- ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков при токсических воздействиях на печень (лекарства, бактериальные субстанции, эндотоксины);

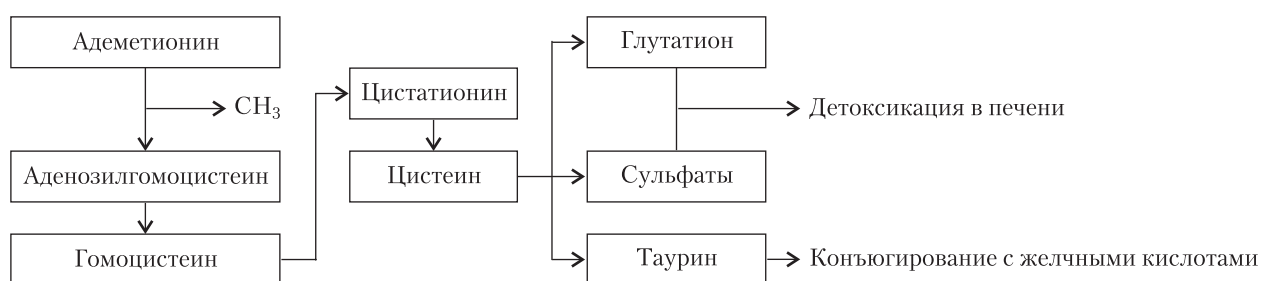


Рис. 2. Роль адеметионина в транссульфировании и детоксикации

• нарушение целостности цитоскелета, включая каналикулы с блокадой внутриклеточного и каналикулярного транспорта компонентов желчи при острых и хронических заболеваниях печени, в том числе при циррозах печени разной этиологии, возвратном доброкачественном внутривнутрипеченочном холестазах, эндотоксемии, использовании пероральных контрацептивов.

Цитопротекторный и антихолестатический эффекты адеметионина направлены против всех трех вышеперечисленных механизмов патогенеза гепатоцеллюлярного и каналикулярного холестаза.

Клиническая эффективность адеметионина при этих вариантах холестаза доказана в ряде исследований уровня А [75, 78], В [38, 45, 46, 72, 74, 89] и С [13, 19, 28, 29, 34, 118].

Особый интерес представляет метаанализ, обобщающий результаты трех контролируемых, трех плацебоконтролируемых, четырех открытых и одного слепого перекрестного исследований и включающий итоги лечения адеметионином более 3 тыс. пациентов с внутривнутрипеченочным холестахом, развившимся на фоне острых и хронических заболеваний печени разной этиологии [75]. Терапевтический ответ на лечение адеметионином был выше, чем от приема плацебо. Так, зуд уменьшился соответственно в 77,6 и 27,8 % случаев, нормализация показателей или уменьшение по крайней мере на 50 % содержания сывороточного общего билирубина достигнута в 65,2 и 28,6 % случаев, конъюгированного билирубина — в 52,35 и 27,7 % случаев, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — в 52,4 и 20,0 % случаев, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) — в 42,9 и 18,1 % случаев, щелочной фосфатазы (ЩФ) — в 24,1 и 12,5 % случаев.

Позднее были опубликованы результаты другого метаанализа, включавшего данные 12 рандомизированных исследований и 705 пациентов с холестахом вследствие хронических заболеваний печени [78]. В этом метаанализе изучали динамику маркеров не только холестаза (зуда, уровня прямого билирубина), но и цитолиза гепатоцитов (АЛТ, аспаратаминотрансфераза (АСТ)). Внутривнутрипеченочный холестах был обусловлен алкогольной болезнью печени, хроническими вирусными гепатитами, лекарственным поражением печени, неалкогольным стеатогепатитом, холестахом беременных, состоянием после гепатэктомии. В метаанализ вошло также 1 исследование, проведенное у детей. Анализ результатов показал, что лечение адеметионином способствует статистически значимому снижению уровня прямого билирубина и АСТ

по сравнению с плацебо. При этом частота побочных эффектов существенно не отличалась в группах адеметионина и плацебо. В рамках этого метаанализа был проанализирован также эффект адеметионина в лечении холестаза беременных и при холестазах, связанном с хроническими заболеваниями печени у детей. У этих пациентов получено подтверждение снижения содержания прямого билирубина и АСТ, а также уменьшение зуда по сравнению с больными, получавшими плацебо [78].

Сравнение влияния адеметионина и урсодиоксиголевой кислоты (УДХК) на интенсивность зуда показало сходную эффективность [78].

В современных европейских рекомендациях, а также в отечественном обзоре указана целесообразность комбинации УДХК и адеметионина в лечении холестаза беременных [35, 43]. Однако, по результатам метаанализа в качестве монотерапии холестаза беременных более эффективна УДХК по сравнению с адеметионином [121].

Адеметионин эффективен в купировании холестаза при острых вирусных гепатитах. Так, в ретроспективном исследовании лечение адеметионином в дозе 1000–2000 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 14 дней в 16 центрах получили 1280 пациентов с острыми вирусными гепатитами [118]. Интересно, что доза адеметионина (1000 или 2000 мг/сут) не влияла достоверно на позитивную динамику уровня прямого билирубина. Но через неделю после окончания лечения у больных, получавших 2000 мг адеметионина в сутки, статистически значимо ниже, чем у остальных пациентов, было содержание ЩФ. В процессе лечения уровень прямого билирубина в сыворотке крови в 37,7 % случаев снизился на 50 % и более по сравнению с исходным показателем. При этом зарегистрированы несерьезные побочные эффекты у 19 больных и серьезные — у 10. Большая часть этих эффектов была связана не с приемом адеметионина, а с прогрессированием заболевания печени.

Важно, что адеметионин показал высокую эффективность в рутинной клинической практике в Украине при заболеваниях печени с внутривнутрипеченочным холестахом [34]. В исследование были включены 447 пациентов в 27 центрах. Уменьшение клинических симптомов холестаза наблюдали более чем в 80 % случаев через 2 нед и в 95 % случаев — через 2 мес лечения адеметионином. Медиана биохимических маркеров холестаза уменьшилась через 2 мес лечения для прямого билирубина на 60,7 %, для ЩФ — на 44,6 %, для ГГТП — на 55,0 %. Сообщалось о побочных эффектах у 3 (0,7 %) пациентов.

Адеметионин ефективен при холестазах у дітей (уровень доказательств С) [20], хотя некоторые авторы считают, что у детей препарат следует применять с осторожностью [6]. Также он эффективен при холестазах беременных (уровень доказательств А, В) [51, 71, 73, 78, 102].

Эффективность адеметионина в лечении холестатических заболеваний печени, связанных с аутоиммунным повреждением эпителия билиарных протоков, с их некрозами и облитерацией (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, идиопатическая дуктопатия, склерозирующий холангит после трансплантации печени и др.) оценивают неоднозначно. На ранней стадии первичного билиарного цирроза ряд авторов отмечают уменьшение зуда, снижение активности ЩФ, но в развернутой стадии заболевания улучшение обычно носит кратковременный характер [36].

Для практических врачей важное значение имеют результаты сравнения эффективности оригинального препарата адеметионина («Гептрал») и генерика адеметионина, произведенного в Китае, в частности, при острых гепатитах, протекающих с холестазом [116]. Авторы обследовали 69 пациентов с острым холестатическим гепатитом разной этиологии (вирусной, лекарственной и др.). Больные были распределены на две группы: пациенты группы А получали оригинальный адеметионин, а пациенты группы В — генерик. Через 4 нед терапии у пациентов группы А отмечена достоверно более существенная, чем в группе В, позитивная динамика уровня общего и прямого билирубина, АЛТ ($p < 0,05$). При этом не установлено значительной разницы между группами в побочных эффектах. Более выраженную эффективность оригинального адеметионина авторы объяснили тем, что в составе растворителя используется L-лизин, а в генерике — лизина гидрохлорид. Генерик содержит большое количество ионов гидрохлорида, которые влияют на pH и не могут абсорбироваться в больших количествах. Это и определяет большую биодоступность оригинального препарата с соответствующим более значительным лечебным эффектом.

Экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности использования адеметионина для профилактики холестаза и поражения печени у пациентов с полным парентеральным питанием [41].

В последние годы опубликованы убедительные данные о том, что прогрессирование хронических заболеваний печени разной этиологии связано с усугубляющимся по мере прогресси-

рования дефицитом адеметионина. Рассматривают возможность торможения эволюции от острого гепатита или гепатоза к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме путем раннего назначения адеметионина [39].

Исследования на экспериментальных животных показали, что при хронической недостаточности печеночного адеметионина печень предрасположена к дальнейшему повреждению, развитию спонтанного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Существует мнение, что уровень печеночного адеметионина должен поддерживаться в определенных пределах, поскольку его недостаток может приводить к патологии печени [25, 32].

Особое место адеметионин занимает в **лечении алкогольных заболеваний печени**. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида как продукта метаболизма этанола тесно связан с метаболизмом адеметионина. Показано, что связывание ацетальдегида с цистеином и/или глутатионом приводит к уменьшению доступности свободного восстановленного глутатиона — основного антиоксидантного соединения гепатоцитов [85]. Нарушения механизма окисления–восстановления глутатиона вызывают накопление свободных радикалов, вследствие этого происходит активация перекисного окисления липидов. Показано, что применение адеметионина может компенсировать обеднение активным глутатионом, снижая в то же время токсичность алкоголя [25, 86, 67, 84, 99]. Адеметионин предотвращает гипоксию печени и оптимизирует биоэнергетические процессы в митохондриях при алкогольном поражении печени [82]. Это позволяет предположить, что адеметионин должен быть обязательным компонентом не только лекарственной терапии, но и питания при алкогольной болезни печени [53].

Показано, что в гепатоцитах крыс, которых поили этанолом, применение адеметионина увеличивало содержание глутатиона в цитозоле и митохондриях. Эти эффекты позволяют говорить о том, что адеметионин может быть использован для предотвращения повреждения митохондрий при алкогольном поражении печени [77]. Адеметионин был эффективен в предотвращении фиброза и цирроза печени, вызванных алкоголем [57].

Канадские исследователи изучили эффект адеметионина на эмбриопатии, вызванные этанолом [106]. Показано, что адеметионин улучшает рост эмбрионов крыс, культивируемых в среде, содержащей этанол, уменьшает эмбриопатическое действие этанола.

Теоретические и экспериментальные предположения находят убедительное подтверждение в лечебной практике. Эффективность адеметионина реализуется уже на начальных этапах алкогольного поражения печени, то есть при гепатозе и гепатите, что было продемонстрировано В. В. Горбаковым и соавт. [13, 14]. Авторы показали снижение уровня АЛТ, ЩФ и ГГТП у больных, получавших «Гептрал» в дозе 800 мг/сут в течение 4 нед (2 нед внутривенно, а затем 2 нед *per os*).

В других исследованиях при лечении адеметионином больных алкогольной болезнью печени, в том числе при остром и хроническом алкогольных гепатитах, алкогольном циррозе печени достоверно снижался уровень сывороточного билирубина, активности трансаминаз, ГГТП [5, 28, 29]. В исследованиях, соответствующих уровню В [90, 91], показано, что при применении адеметионина двухлетняя выживаемость больных с компенсированным и субкомпенсированным алкогольным циррозом печени класса А и В по Чайльду — Пью составила 90 % по сравнению с 73 % в группе пациентов, получавших плацебо. Потребность в трансплантации печени за тот же период при лечении адеметионином в дозе 1200 мг/сут снизилась с 29 % до 12 % по сравнению с группой плацебо.

Внутривенное назначение «Гептрала» в дозе 1600—2000 мг/сут в течение 10—12 дней может улучшить краткосрочный прогноз у пациентов с финальной стадией алкогольной болезни печени [10].

Тщательный анализ эффективности адеметионина при алкогольной болезни печени проведен в Кохрейновском обзоре [101]. Доказана безопасность препарата, то есть отсутствие связи лечения с частотой побочных эффектов разной выраженности.

Свойства адеметионина обосновывают целесообразность назначения препарата не только при алкогольной болезни печени, но и при **неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)**, причем на всех стадиях ее развития: при жировом гепатозе, неалкогольном стеатогепатите, циррозе печени [9, 33].

Адеметионин способен предотвратить или, по крайней мере, уменьшить риск развития жирового гепатоза, как первого этапа НАЖБП. Известны четыре пути избыточного накопления жира в печени [26]:

- увеличение поступления свободных жирных кислот в печень;
- снижение скорости β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях печени;

- повышенный синтез жирных кислот в митохондриях печени;
- нарушение включения триглицеридов в липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП).

Каким же образом адеметионин уменьшает накопление жира в печени? Он может оказывать влияние на патогенез НАЖБП как предшественник глутатиона и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, который необходим для образования ЛПОНП и экспорта триглицеридов из гепатоцитов [39, 96].

В эксперименте продемонстрировано, что длительный рацион с дефицитом метионина и холина приводил к снижению уровня адеметионина, накоплению жира в печени и развитию стеатогепатита у грызунов [117].

У мышей без гена *MAT1A*, кодирующего продукцию S-аденозил-метионин-синтетазы, которые не способны синтезировать адеметионин, наблюдали снижение мобилизации триглицеридов для синтеза ЛПОНП и синтеза фосфатидилхолина. Исследования механизмов, которые лежат в основе данных наблюдений, свидетельствуют о том, что даже до того, как НАЖБП становится гистологически явной, существует мощный эффект снижения уровня *MAT1A* на образование липидов. Применение адеметионина в течение 7 дней было достаточным для восполнения дефицита ЛПОНП [49].

Адеметионин корригирует CYP2E1- и CYP4A-зависимое β -окисление избытка жирных кислот [2, 93, 96]. Эти теоретические предположения нашли свое отражение в результатах клинического исследования А. Ю. Барановского и соавт. [3, 4]. Авторы продемонстрировали уменьшение степени стеатоза печени при НАЖБП. Так, при обследовании 84 пациентов до лечения I степень стеатоза была диагностирована у 31,1 % больных, II степень — у 44,8 %, III степень — у 24,1 %, после лечения «Гептралом» в течение 4 мес в дозе 1200 мг/сут — соответственно у 51,7, 37,9 и 10,4 % больных.

Известно, что в развитии стеатогепатита ключевую роль играет окислительный стресс. Выше уже упоминалось о том, что адеметионин участвует в продукции мощного антиоксиданта — глутатиона. Так, терапия адеметионином восстанавливает уровень глутатиона в митохондриях [48].

Адеметионин играет важную роль в противодействии токсическим эффектам свободных радикалов кислорода в условиях инсулинорезистентности, индуцирующей систему цитохрома P450 [60, 96]. Он также увеличивает концентрацию глутатиона в печеночной ткани, восстанавливает на-

рушений транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану [2, 70].

В патогенезе стеатогепатита имеет значение повышение активности изофермента 2E1 цитохрома P450. Введение адеметионина снижало концентрацию этого изофермента и его матричной РНК, что приводило к уменьшению перекисного окисления липидов [2].

Показана роль адеметионина в снижении экспрессии фактора некроза опухоли- α и других медиаторов воспаления, при активном влиянии которых усиливаются воспаление и фиброз печени [114].

Клинически эффективность адеметионина в лечении стеатогепатита показана в упомянутом исследовании А. Ю. Барановского и соавт. [3, 4]. Авторы установили четкое снижение активности трансаминаз, уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы крови, степени абдоминального ожирения по мере увеличения длительности терапии.

На этапе цирроза печени вследствие НАЖБП целесообразность лечения адеметионином обусловлена его способностью ингибировать синтез коллагена I типа [95].

Особое место занимает адеметионин в **терапии лекарственных заболеваний печени** в связи с выраженными цитопротекторными, антихолестатическими и детоксицирующими свойствами. В эксперименте показана способность адеметионина защищать печень от повреждений, вызванных четыреххлористым углеродом, парацетамолом, героином, метадонем, галактозамином, при свинцовой интоксикации, холестазах, индуцированном циклоспорином А [41, 68, 81, 98, 100, 109, 110, 113]. Вероятно, адеметионин оказывает свое защитное действие посредством увеличения концентрации тиолов и внутриклеточного глутатиона [110]. Биохимическое улучшение при лекарственном поражении печени подтверждено клинически [12–14, 36].

Эффективность адеметионина при лекарственном поражении печени делает целесообразным использование его при химиотерапии злокачественных опухолей, в том числе гемобластозов [24, 31, 32, 102, 103]. Применение адеметионина в сопроводительной терапии позволяет проводить курс химиотерапии по схеме, улучшить субъективное состояние больных, уменьшить проявления гепатотоксичности и депрессии [115].

В. Vincenzi и соавт. [115] обследовали 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адьювантную терапию FOLFOX (фторурацил + кальция фолиат + оксалиплатин). Больные были распределены на две группы. Пациенты контрольной группы получали только полихи-

миотерапию, пациенты основной группы во время всего курса химиотерапии — адеметионин по 400 мг внутривенно 2 раза в сутки. Перенос или отмена курса полихимиотерапии в основной группе имели место в 4 раза реже, а снижение дозы химиопрепаратов — в 6 раз реже, чем в контрольной группе.

Адеметионин эффективен **при вирусных гепатитах**.

Выше упоминалось об эффективности адеметионина при острых вирусных гепатитах, протекающих с холестазами [118].

В литературе появились данные об усилении противовирусного эффекта интерферона- α при лечении хронического вирусного гепатита С, о преодолении лекарственной резистентности к противовирусным препаратам с помощью дополнения терапии S-адеметионином [121].

Добавление адеметионина к противовирусной терапии у неответчиков с хроническим вирусным гепатитом С (генотип 1) способствовало улучшению вирусной кинетики и более высокой частоте раннего и длительного вирусного клиренса. Отмечен более высокий уровень экспрессии интерферон-стимулирующих генов в мононуклеарных клетках периферической крови. Показано, что адеметионин усиливает индукцию интерферон-стимулирующих генов и противовирусные эффекты интерферона путем повышения метилирования STAT1 *in vitro*. Таким образом, адеметионин является первым интерферон-сенситизирующим препаратом с эффективностью *in vivo*, и его добавление к противовирусной терапии обосновано [66].

Эффективность адеметионина при хроническом вирусном гепатите С подтверждена клиническими исследованиями А. О. Буеверова и соавт. [8] и К. В. Жданова и соавт. [21]. А. О. Буеверов и соавт. показали, что добавление «Гептрала» в дозе 1200 мг/сут к комплексной терапии интерфероном и рибавирином обусловило высокую частоту достижения быстрого и раннего вирусологического ответа. Депрессия на фоне применения адеметионина в сочетании с противовирусными препаратами развивалась статистически значимо реже и протекала легче по сравнению с таковой у пациентов, не получавших адеметионин [8].

К. В. Ждановым и соавт. получены данные о том, что прием адеметионина в стандартных дозах на фоне комбинированной противовирусной терапии статистически значимо повышает частоту устойчивого вирусологического ответа при 1-м генотипе вируса С, а также частоту биохимического ответа в виде регрессии билирубинемии, цитолитического и холестатического

синдромов незалежно від вірусологічного відповіді при будь-якому генотипі. Адеметионін суттєво знижує ризик розвитку побічних ефектів протівовірусної терапії, в частині астенодепресивного синдрому [21].

Просту і логічну схему, пояснювальну ефективність адеметионіна при хронічних вірусних гепатитах, запропонували А. А. Яковлев і соавт. [37] (рис. 3).

Перспективи застосування адеметионіна у пацієнтів з хронічним гепатитом С, раніше не продемонструвавши відповіді на стандартну терапію, проаналізовані в огляді А. К. Жигунової [22] і вивчені в ході відкритого пілотного дослідження М. Filipowicz і соавт. [69]. Були обстежені 29 хворих, з яких 79 % були інфіковані вірусом гепатита С генотипу 1, у 72 % діагностовано виражений фіброз печінки. Раніше курс лікування пегілюваним інтерфероном α і рибавирином пройшли 76 % пацієнтів, і лише в 14 % випадків вдалося досягти раннього вірусологічного відповіді після першого курсу. В межах дослідження всі учасники отримували в доповнення до стандартної терапії адеметионін і бетаїн. Продовжительність курсу становила 6 або 12 міс в залежності від генотипу вірусу. Якщо в течение 12 нед застосування комплексу препаратів не вдавалося досягти раннього вірусологічного відповіді, то їх прийом припиняли. У 59 % пацієнтів відзначено ранній вірусологічний відповідь. Устойчивого відповіді досягли 10 % хворих, отримуваних в доповнення до стандартної схеми адеметионіна і бетаїну.

Ж. Ж. Feld і соавт. провели дослідження, в якому вивчили можливості адеметионіна як доповнення до протівовірусної терапії [65]. Були обстежені 24 пацієнта з хронічним гепатитом С (1-й генотип), отримували комбіновану терапію пегілюваним інтерфероном α і рибавирином в течение 3 міс і не продемонструвавши раннього вірусологічного відповіді.

За результатами біопсії печінки, проведеної 75 % пацієнтів, у 44 % з них був виражений фіброз, а у 21 % — цирроз печінки.

Всі пацієнти для визначення базових показників кінетики вірусу гепатита С без адеметионіна в перші 2 нед отримували пегілюваний інтерферон α і рибавирин в стандартній дозі (курс А), по результатах курсу підтверджено відсутність відповіді на інтерферонотерапію. Після курсу А на протязі 1 міс пацієнти не отримували протівовірусної терапії (період вимивання). Далі їм призначали адеметионін в дозі по 800 мг всередину 2 рази в день в течение 2 нед, а потім — пегілюваний інтерферон α і рибавирин (курс В). Продовжительність курсу В становила 48 нед.

Відзначено вплив введення адеметионіна ще в течение першої фази курсу В (в перші 2 нед): рівень АЛТ знизився в середньому з (99 ± 15) до (83 ± 10) ЕД/л ($p < 0,05$). У 5 % пацієнтів, що пройшли курс В, відзначено швидкий вірусологічний відповідь (зниження рівня РНК вірусу С < 15 МЕ/мл, тобто нижче рівня детекції аналізатора, в течение перших 4 нед лікування), у 19 % — повний ранній вірусологічний відповідь (зниження рівня РНК вірусу С нижче рівня детекції аналізатора через 12 нед лікування), у 53 % — частинний ранній вірусологічний відповідь (рівень РНК вірусу С знизився на $\geq 2 \log_{10}$ — в 100 раз і більше). З 13 пацієнтів, період спостереження яких після завершення курсу лікування становив 24 нед, стійкий вірусологічний відповідь відзначено у 39 %.

Причиною отримання позитивних зсувів у пацієнтів, раніше не відповіли на інтерферонотерапію, автори дослідження вважають нормалізацію сигнальної трансдукції в системі інтерферона. Це підтверджено лабораторними даними: індукція інтерферонстимулюючих генів (*ISG15*, *RSAD2*, *Mx1*) зростає при додаванні до стандартної терапії адеметионіна (достовірно для *RSAD2*). Автори дослідження

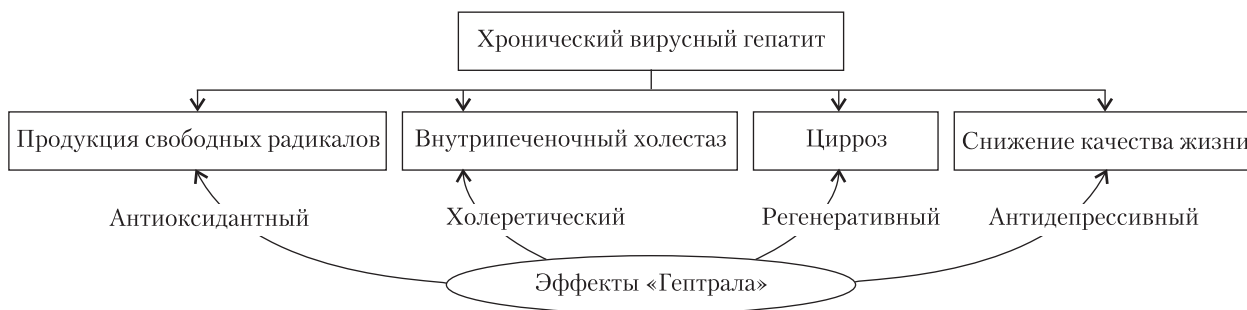


Рис. 3. Схема, пояснювальна ефективність «Гептрала» при хронічних вірусних гепатитах (по А. А. Яковлеву і соавт. [37])

дования также изучали вопрос, является ли причиной этого способность адеметионина выступать донором метильной группы в реакциях трансметилирования. Установлено, что уровень метилирования P1AS1 умеренно возрастал при введении адеметионина как на фоне применения интерферона, так и без него. За счет этого связывание P1AS1 с его ингибитором STAT1 угнеталось при введении адеметионина при применении интерферона или без него [66].

Таким образом, результаты этого исследования позволяют утверждать, что адеметионин является первым веществом, чья эффективность в отношении повышения чувствительности вируса гепатита С к интерферону подтверждена *in vivo* [22].

Назначение адеметионина показано при хроническом вирусном гепатите В для предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы. *In vitro* показано, что HBV снижал уровень экспрессии гена MAT1A и продукцию адеметионина, ингибировал апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на отсутствие клинических исследований, эти данные являются патогенетическим обоснованием для применения адеметионина с целью профилактики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV-инфекции [87].

Кроме трансметилирования и транссульфирования, адеметионин участвует также в важном биохимическом процессе — **аминопропилировании**. При этом аминопропильная группа переносится с аналога адеметионина на такие полиамины, как путресцин, спермидин и спермин [108]. Эти полиамины играют важную роль в структуре рибосом, а путресцин, кроме того, стимулирует пролиферацию гепатоцитов после частичной гепатоэктомии, выступая в роли комитогена эпидермального фактора роста [93]. Экспериментально показано, что добавление адеметионина к монослою нормальных фибробластов эпидермиса человека приводит к значительному уменьшению образования коллагена, не влияя на пролиферацию и жизнеспособность клеток [50]. Потенциальная антифиброзная активность адеметионина показана в экспериментах на животных [55, 120].

Поскольку холестаза сам по себе может индуцировать фиброз печени, оба эффекта адеметионина (антихолестатический и антифиброзный) могут проявлять синергизм в улучшении состояния печени при внутрипеченочном холестазе. Это было подтверждено клинически в упомянутом выше метаанализе [75], когда длительное лечение адеметионином тормозило прогрессирование холестатических заболеваний печени.

Доказаны также холеретическое (благодаря улучшению внутриклеточного транспорта компонентов желчи) и холекинетическое (благодаря нормализации моторики желчевыводящих путей) свойства адеметионина [27].

Нарушения адеметионин-зависимого метаболизма и возможные направления терапевтической эффективности адеметионина при заболеваниях печени показаны на схеме (рис. 4).

Фармакологические эффекты адеметионина в ЦНС. Изменения текучести мембран, обнаруженные у пациентов с заболеваниями ЦНС, включая болезнь Альцгеймера, углубляют эти патологические процессы [54]. Метилирование, в котором одну из ключевых позиций занимает адеметионин, имеет важное значение в стабилизации миелина, что ведет к образованию более стабильной миелиновой оболочки [104]. Нарушения процесса адеметионин-зависимого метилирования могут вызвать метаболические и структурные изменения с серьезными функциональными последствиями для ЦНС. Именно поэтому адеметионин оказался эффективным при болезни Альцгеймера [62].

Предположили, что снижение уровня адеметионина уменьшает доступность фолиатных коферментов, необходимых для клеточного биосинтеза ДНК и РНК в нейронах. Недостаток новосинтезированных нуклеиновых кислот замедляет регенерацию нервных клеток. Поэтому дефекты метаболизма метильных групп могут быть одной из основных причин демиелинизации и нарушения регенерации аксонов [111].

Полиамины путресцин, спермидин и спермин представляют собой важные метаболиты для регенерации нервов. Синтез этих полиаминов, как упомянуто выше, в значительной мере зависит от доступности адеметионина. Полиамины могут напрямую регулировать синаптическую передачу, контролируя захват нейромедиатора синапсосомами [83] (рис. 5).

Адеметионин обладает антинейротоксической активностью. Как было показано выше, цистеин, источником которого является адеметионин, — биологический предшественник таурина и глутатиона, двух мощных антиоксидантных агентов. Кроме того, таурин прямо участвует как медиатор в некоторых процессах передачи сигнала в нервной системе, а глутатион играет ключевую роль в защите SH-групп белковых молекул, восстановлении перекиси водорода, окислении токсических метаболитов и др. На этих механизмах базируется антинейротоксическая активность адеметионина (рис. 6), в том числе в отношении нейротоксического действия этанола.



Рис. 4. **Нарушения адеметионин-зависимого метаболизма при заболеваниях печени**

Антидепрессивная активность адеметионина известна более 30 лет. Первые клинические исследования, посвященные эффективности адеметионина при депрессиях, проведены еще в начале 1970-х, однако общая концепция, которая объясняла бы антидепрессивное действие адеметионина, до сих пор не разработана. Адеметионин отличается от антидепрессантов всех известных химических групп, ингибируя захват и распад нейромедиаторов в синаптической щели. Соот-

ветственно, адеметионин принято относить к атипичным антидепрессантам, а его нейрофармакологическое действие связывать со стимулированием образования нейромедиаторов [30, 31].

Адеметионин оказывает ряд фармакологических эффектов на метаболизм моноаминов, участвует в регуляции баланса нейромедиаторов [40]. Этим объясняется клиническая эффективность адеметионина при депрессиях [30, 31, 35], аффективных расстройствах у больных алко-

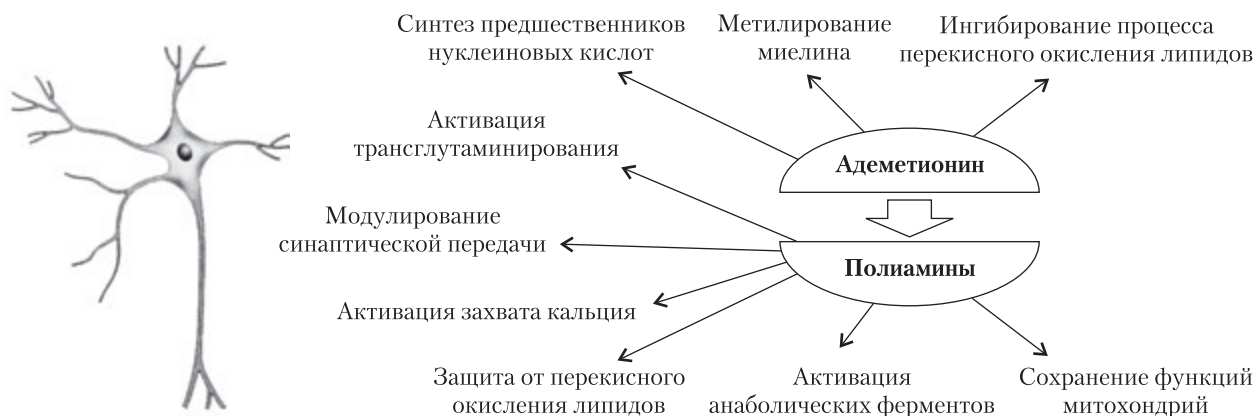


Рис. 5. **Механизмы участия адеметионина в регенерации нервных клеток (по В. Cestaro [52])**

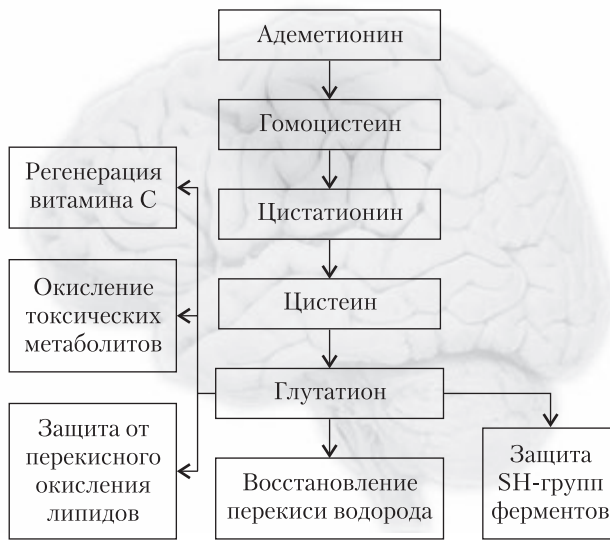


Рис. 6. **Механизмы антинейротоксической активности адеметионина**

гольной зависимостью [16], абстинентном синдроме (как при алкогольной, так и при опиоидной абстиненции) [6, 15], так как наряду с соматотропным действием препарат оказывает тимоаналептический эффект [32]. Исследователи отмечают более быстрое развитие и стабилизацию антидепрессивного действия адеметионина по сравнению с традиционными антидепрессантами. Метаанализ (уровень доказательности А) 39 клинических исследований с участием около 500 больных с депрессиями разной степени тяжести выявил значительное превышение антидепрессивной активности адеметионина над плацебо и сопоставимость его эффектов с антидепрессивным действием стандартных три- и гетероциклических антидепрессантов, а в ряде случаев — даже превосходство по сравнению с традиционными средствами при полном отсутствии побочных эффектов [80]. Аналогичные особенности антидепрессивного действия адеметионина подчеркнуты в последнем подробнейшем обзоре [58].

Практически все исследователи отмечают более быстрое развитие и стабилизацию антидепрессивного действия адеметионина (1-я и 2-я недели соответственно) по сравнению со стандартными антидепрессантами, особенно при парентеральном введении. В частности, в открытом многоцентровом клиническом исследовании 195 депрессивных больных ремиссия наступила через 7–15 дней парентерального введения адеметионина по 400 мг/сут, а при его комбинировании с трициклическими антидепрессантами эффекты были значительно более быстрыми и выраженными, чем при их комбинации с плацебо [59, 63, 92, 97].

Наиболее отчетливо положительный эффект терапии адеметионином проявляется при соматизированной депрессии. Исследования показывают, что клинические признаки улучшения (редукция соматизированных расстройств и одновременно гипотимии) в процессе терапии адеметионином отмечаются со 2-й недели лечения. Субъективно действие препарата характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости нагрузок, восстановлением способности испытывать удовольствие. Препарат можно использовать при терапии широкого спектра непсихотических депрессий, в частности астенических. Однако если при лечении депрессивных приступов и фаз, представляющих собой эпизоды рекуррентного депрессивного расстройства, препарат не имеет преимуществ перед традиционно используемыми антидепрессантами и даже уступает им, то применительно к соматизированной дистимии адеметионин является одним из средств выбора [32].

Хорошая переносимость (редукция соматизированных расстройств и одновременно гипотимии), отсутствие привыкания, удачное сочетание гепатопротекторных и антидепрессивных свойств обосновывают целесообразность назначения адеметионина при заболеваниях печени, сочетающихся с депрессиями и некоторыми другими психическими расстройствами.

Используют S-адеметионин также при лечении больных с болезнью Паркинсона. Для этого заболевания характерен дефицит дофамина. В лечении болезни Паркинсона используют L-ДОФА, который восполняет дефицит дофамина и способствует снижению синтеза этого вещества в мозге. Прием S-адеметионина повышает выработку дофамина мозгом [103].

Аминокислота таурин, в образовании которой принимает участие S-адеметионин, уменьшает судорожную готовность мозга. Кроме этого, холин — один из важных метаболитов S-адеметионина — входит в состав нервной ткани, миелиновых оболочек и может применяться при разных заболеваниях нервной системы, включая рассеянный склероз, атрофию зрительного и других нервов [11, 103].

Адеметионин как анальгетик. В связи с важной ролью адеметионина в промежуточном метаболизме и многообразием механизмов его действия существуют другие возможные органы-мишени и положительные клинические эффекты адеметионина. Так, его эмпирическое применение при остеоартрозах способствовало обезболиванию, сопоставимому с таковым при использовании нестероидных противовоспалительных средств, при отсутствии побочных эффектов, а также сти-

муляції синтеза протеогліканів і частинної регенерації хрящової тканини [15, 42, 61, 80]. Ефективність адеметионіна при захворюваннях суглобів пояснюється також його здатністю ослаблювати дію провоспалительних цитокінів (фактора некрозу опухолі α і др.) і посилювати синтез їх фізіологічних антагоністів [7].

Адеметионін як антиоксидант. Антиоксидантна активність адеметионіна була основою для призначення його при хронічному панкреатиті [5, 44]. Пропонують використовувати адеметионін для запобігання розвитку геморагічного панкреатиту після панкреато-дуоденальної трансплантації [105] і зниження окислювального стресу при гострому панкреатиті. В експерименті продемонстровано ефективність адеметионіна при панкреонекрозі [88].

Доказано антиішемічна активність адеметионіна і реоксигенація ізолюваної перфузованої печінки миші при експериментальній гіпоксії [112], що вказує на можливу ефективність адеметионіна в захисті печінки до і після трансплантації.

Амінокислота L-цистин стимулює активність лейкоцитів, усуває слизу в бронхолегочному тракті і може використовуватися при патології легочної системи. L-цистин являється також хелатним засобом, добре зв'язуючим розчиниме залізо, запобігаючи цим небажані ефекти при надлишку цього речовини [103].

S-адеметионін як джерело сірки, цистеїна і L-цистину сприяє утворенню шкіри, а при її захворюваннях може використовуватися для покращення структури шкіри. Серосодержачі сполуки грають важливу роль в утворенні енергії, процесах згортання крові, синтезі колагену, роботі багатьох ферментів. Функціями сірки являються утворення SH-груп, забезпечують захист організму від радіаційного пошкодження, і зв'язування багатьох токсичних продуктів метаболізму. Сірка — екологічний протектор при накопленні важких металів — свинцю, ртуті, кадмію. Много сірки міститься в волоссі, кістках, нервовій системі. S-адеметионін показаний хворим з патологією шкіри, нігтів, при випадінні волос [11, 103].

В останні роки з'явилися дані експериментальних досліджень про антиканцерогенні властивості адеметионіна не тільки в відношенні профілактики гепатоцелюлярної карциноми (см. вище), але і інших пухлин [107].

Властивості адеметионіна, які можуть бути основою для лікування препаратом хворих з панкреатитами, особливо алкогольними:

- детоксифікуючий ефект;

- антиоксидантні властивості;
- стимуляція регенерації;
- антигіпоксический ефект;
- анальгетическе, протизапалительне діювання;
- антифібротическі властивості;
- антидепресивний і нейропротекторний ефекти (при панкреатитах нерідко розвиваються депресія, енцефалопатія);
- холеретическе, холекінетическе діювання (це важливо в лікуванні бiliarного панкреатиту в фазі ремісії);
- антихолестатическі властивості (при збільшенні головки піджелудочної залози через набуття, фіброза відбувається стиснення інтрапанкреатическої частини жовчоча, і розвивається холестази);
- цитопротекторні властивості в відношенні гепатоцитів (часто панкреатити поєднуються з захворюваннями печінки) і ацинарних клітин;
- трофіческе діювання (це важливо при панкреатическої недостатності);
- підвищення енергетического потенціалу клітин при лікуванні адеметионіном створює передумови для дослідження можливого покращення (збільшення) продукції ферментів і гормонів піджелудочної залози при захворюваннях, супроводжуваних зниженням її функціонального стану (при хроніческому панкреатиті і др.).

Адеметионін призначають спочатку парентерально по 10 мл (800 мг) внутривенно або внутрим'язово в період 10–14 днів, а потім по 400 мг (1 таблетка) 2 рази в добу. Продовжительність курсу лікування становить в середньому 2 міс [51, 89]. Препарат не слід призначати при азотемії, в перші 6 міс вагітності. Враховуючи те, що адеметионін має антидепресивний і тонізуючий ефект, його не рекомендується приймати перед сном. У небагатьох хворих відзначаються помірні неприємні відчуття в епігастрії, які не можуть бути основою для відміни препарату [6, 36].

Безпечність адеметионіна підтверджена результатами двох мультицентрових досліджень, присвячених внутрішеческому холестази. В першому з них при дослідженні 180 пацієнтів, отримавших внутривенно адеметионін, і 163 хворих, отримавших плацебо, показано, що дві групи не відрізнялися відносно переносимості лікування. Так, побічні ефекти спостерігалися у 8,8% хворих, отримавших адеметионін, і у 6,1% осіб, отримавших плацебо [89]. Побічними ефектами адеметионіна були: короткочасна безсонниця (2,78%), тошнота (1,67%),

потливість (0,56%), легкий флебит (3,89%). Близькі результати отримані у другому дослідженні [74]. Загальна частота побічних ефектів при лікуванні адеметионіном склала 13,8%, короткочасна безсонниця спостерігалася в 2,78% випадків, нудота — в 3,89%, головний біль — в 0,93%, блювота — в 1,85%, діарея — в 1,85%, у пацієнтів, отримавших плацебо, — 10,8%.

Таким чином, огляд літератури переконливо свідчить про патогенетичну обґрунтованість застосування і клінічної ефективності

Участь авторів: збір і аналіз даних літератури — Н. Г.; написання тексту — Н. Г., П. Ф.; редактування — П. Ф.

За списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу.

Н. В. Губерґріц, П. Г. Фоменко

Донецький національний медичний університет, Лиман

Адеметионін: від фармакології до клінічної ефективності. Клінічне застосування і його перспективи на основі доказової медицини

Проаналізовано дані літератури щодо фізіологічної ролі адеметионіну в біохімічних процесах. Наведено патофізіологічне обґрунтування доцільності лікування адеметионіном («Гептрал») холеста-тичних захворювань печінки, алкогольної хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки, її лікарських уражень, вірусних гепатитів. Описано антидепресивні властивості адеметионіну, його значення при захворюваннях психічної сфери. Патофізіологічні та експериментальні дані підтверджено результатами клінічних досліджень, які свідчать про ефективність препарату в лікуванні захворювань печінки, депресії, алкогольної абстиненції тощо. Наведено результати досліджень про безпеку адеметионіну і перспективи його використання в клінічній практиці, зокрема в панкреатології.

Ключові слова: адеметионін, трансметиловання, транссульфування, антихолеста-тичний ефект, антидепресивні властивості, перспективи клінічного застосування.

N. V. Gubergrits, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Lyman

Ademetionine: from pharmacology to the clinical efficacy. Clinical application and its perspectives on the basis of evidence-based medicine

The article presents the detailed analysis of literature concerning ademetionine physiological role in biochemical processes. There was conducted pathophysiological substantiation of ademetionine (*Heptral*) appropriateness in treatment of liver cholestatic diseases, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, liver drug injuries, viral hepatitis. The antidepressant ademetionine properties and its effects at various mental disorders have been described. The pathophysiological and experimental data were confirmed by the results of clinical trials, that showed its efficacy in the treatment of liver diseases, depressions, alcohol abstinence etc. The results of the investigation of ademetionine safety, as well as perspectives of its use in the clinical practice, including pancreatology, have been presented.

Key words: ademetionine, transmethylation, transsulfonation, anticholestatic effect, antidepressant properties, prospects of clinical application.

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №2

E-mail: profnbg@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2017 р.