

Л.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Гурина

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

# Биологические свойства S-аденозил-L-метионина и возможности его применения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

## Введение

Одним из важных факторов патогенеза гормонально-метаболических нарушений при сахарном диабете (СД) 2-го типа является хронический оксидативный стресс, ведущий к повреждению клеточных мембран, нарушению работы ферментных систем, пре- и пострецепторных механизмов проявления эффектов различных гормонов, обмена липидов, белков и нуклеиновых кислот, энергетического обмена и т.д. Эти полиметаболические нарушения вызывают дисфункцию важнейших систем организма, проявляющуюся в виде нарушений со стороны сердечно-сосудистой (инфаркт миокарда, инсульт), нервной (диабетическая полинейропатия, депрессивные расстройства), выделительной (нефропатия), опорно-двигательной (синдром диабетической стопы, остеоартрит, остеопороз) систем, нарушения функции печени, а также провоспалительным статусом, усилением аутоиммунных процессов.

Характерные для СД 2-го типа нарушения требуют постоянной коррекции, включающей нормализацию не только углеводного и липидного видов обмена, но и других звеньев метаболизма. В частности отметим, что при обследовании и лечении больных СД с обменными нарушениями недостаточно внимания уделяют нарушениям процессов переноса метильных групп, зависящих от содержания S-аденозил-L-метионина (SAM) — основного донора метильных групп в реакциях трансметилирования.

## Значение процессов метилирования

Реакции трансметилирования (переноса метильных групп между органическими молекулами) выступают в качестве ключевых этапов во многих жизненно важных клеточных процессах, таких как метилирование нуклеиновых кислот, протеинов и фосфолипидов, биосинтез биологически активных веществ, например креатина, холина, адреналина. Реакции метилирования необходимы для осуществления таких функций, как мышление, репарация ДНК, включение и выключение

генов, борьба с инфекциями, нейтрализация гормонов и ксенобиотиков.

Дефекты метилирования сопутствуют многим патологическим состояниям, среди которых СД, онкологические заболевания, фибромиалгия, синдром хронической усталости, нарушение сна, депрессия, аутизм, синдром Дауна, аллергия, атеросклероз, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, деменция, шизофрения, тревожность, невралгия, болезнь Лайма.

Учитывая универсальное значение реакций трансметилирования в процессах метаболизма, происходящих в каждой живой клетке, в последнее время поднимают вопрос о необходимости пересмотра существующих взглядов, недооценивающих значение метилового баланса у людей (Stead L.M. et al., 2006; Mudd S.H. et al., 2007).

Примером реакции трансметилирования является восстановление метионина из гомоцистеина. Метилированный тетрагидрофолат поставляет метильные группы для формирования активной метилированной формы витамина В<sub>12</sub>, необходимой для метилирования гомоцистеина. Для поддержания достаточного уровня реакции при наличии метаболического стресса необходим адекватный уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Дефицит витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты приводит к повышению уровня циркулирующего гомоцистеина, что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается метаболическим синдромом (невосприимчивость к инсулину). Недостаточность витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты может также снизить уровень SAM в организме.

Нарушение реакций метилирования может привести к недостатку метилфолата, а следовательно, к дефициту глутатиона — основного антиоксидантного и антиоксидантного агента в кровотоке и тканях. Снижение уровня глутатиона проявляется хронической усталостью (фибромиалгия), повышенной иммунной реактивностью, химической гиперчувствительностью, прогрессированием метаболического синдрома, паркинсонизмом и др.

Впервые данные сравнительной оценки значения потоков лабильных метиловых групп в организме человека опубликованы S.H. Mudd, J.R. Poole (1975). Показано, что метиловые группы могут происходить как из молекул метионина (через SAM), так и из холина (через бетаин, метионин, и SAM).

Основными реакциями трансметилирования являются (Mudd S.H. et al., 2007):

- метилирование гуанидинацетата (с участием гуанидинацетатметилтрансферазы) с образованием креатинина;
- метилирование фосфатидилэтанол-аминметилтрансферазы) с образованием фосфатидилхолина;
- метилирование глицина (с участием глицин-N-метилтрансферазы) с образованием саркозина (N-метилглицина).

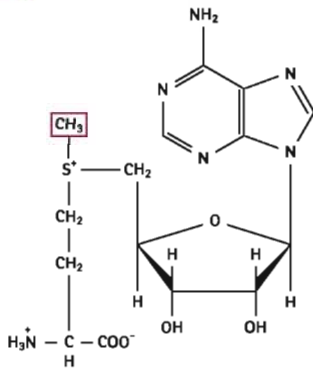
Суммарная доля реакций трансметилирования, осуществляемых через SAM-зависимые реакции (включающие превращение SAM в S-аденозилгомоцистеин), в количественном отношении составляет основную часть потоков метильных групп в организме. Остальные (дополнительные) пути трансметилирования у млекопитающих вносят сравнительно малый относительный суммарный вклад в эти процессы (Katz J.E. et al., 2003).

## Структура и происхождение SAM

SAM — это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. SAM (рис. 1), впервые описанный G.L. Cantoni (1952), представляет собой природное вещество, синтезируемое в печени из L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) с помощью фермента метионинаденозилтрансферазы (EC 2.5.1.6.), широко распространенное во всех биологических системах организма и вовлеченное в разнообразные метаболические процессы.

Метильная группа (CH<sub>3</sub>), присоединенная к атому серы в молекуле метионина в составе SAM, является химически активной, поэтому может быть перенесена на молекулу субстрата в трансметилазной

Рис. 1



Структура SAM

реакции. Более 40 реакций, большая часть которых являются анаболическими, требуют переноса метильной группы от SAM на такие субстраты, как нуклеиновые кислоты, белки и липиды.

Помимо трансметилирования, где SAM выступает как донор метильной группы, это соединение участвует в двух важнейших метаболических процессах: транссульфирования (преобразуется в S-аденозилгомоцистеин, затем в гомоцистеин, цистатионин и цистеин, а сульфат переходит к другим акцепторам) и аминопропилирования (участвует в синтезе полиаминов) (Bottiglieri T., 2002).

### Образование и метаболизм SAM в организме

SAM образуется при разрушении белка из аминокислоты метионина, на которую переносится аденозилный остаток молекулы АТФ. После переноса активированной метильной группы от SAM на метилируемый субстрат побочным продуктом реакции является S-аденозилгомоцистеин, который может снова превращаться в метионин. При последующем отщеплении от S-аденозилгомоцистеина остатка аденозина возникает небелковая аминокислота гомоцистеин, на который с помощью N5-метилтетрагидрофлата снова может переноситься метильная группа. Кроме того, гомоцистеин может расходоваться на образование пропионил-КоА. В целом реакции, в которых образуется, потребляется и регенерируется SAM, представлены циклом SAM (рис. 2).

В цикле SAM участвует ряд ферментов: SAM-зависимая метилтрансфераза (EC 2.1.1) использует SAM как субстрат, образуя S-аденозилгомоцистеин, который далее гидролизуется в гомоцистеин и аденозин ферментом S-аденозилгомоцистеин-гидролазой (EC 3.3.1.1), гомоцистеин обратно превращается в метионин в реакции переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофлата, одним из двух классов метионинсинтаз (EC 2.1.1.13 или EC 2.1.1.14). Далее метионин может превратиться в SAM, завершая цикл.

Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAM.

### Эффекты SAM и область его применения в клинической практике

Разносторонние метаболические эффекты SAM легли в основу его использования в гепатологии для профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза, защиты печени от воздействия гепатотоксических веществ, алкоголя, наркотиков, медикаментов, инфекционных агентов. Участвуя в последовательном метилировании, SAM преобразует фосфатидилэтаноламин в фосфатидилхолин, принимающий участие в транспорте свободных жирных кислот из печени. SAM способствует увеличению содержания восстановленного глутатиона в микросомах печени и ингибирует производство свободных радикалов и их метаболитов, подавляя реакцию перекисного окисления липидов и защищая гепатоциты. Повышение уровней глутатиона как мощного антиоксиданта служит защитой против развития стеатоза печени (Павлов Ч.С. и соавт., 2010).

SAM играет роль в работе иммунной системы, клеточных мембран, образовании и распаде в головном мозгу таких соединений, как серотонин, мелатонин и допамин. В головном мозгу SAM участвует в реакциях синтеза биологических полиаминов, имеющих важное значение в передаче нейрогуморальных сигналов и регенерации нервов, а также проявляет антиоксидантную активность.

Ключевыми областями применения SAM в клинической практике являются (Горбаков В.В. и соавт., 1998; Подымова С.Д., Надинская М.Ю., 1998; Подымова С.Д., 2005):

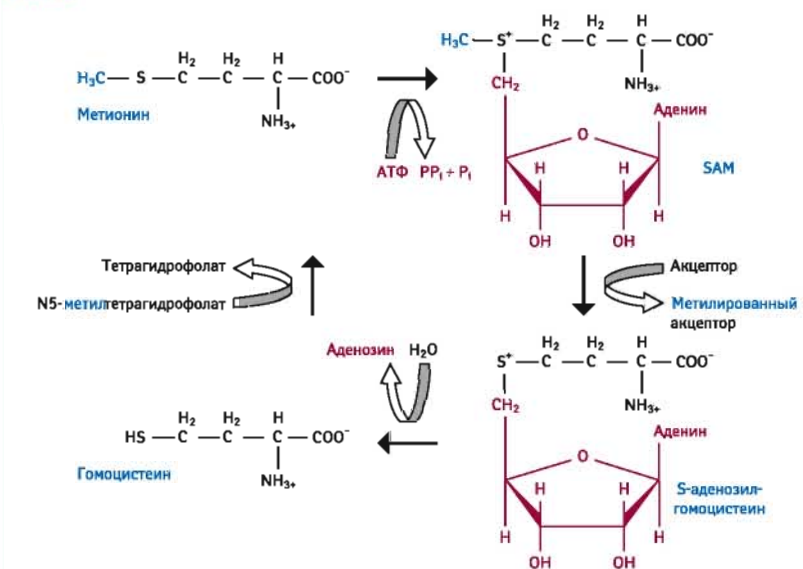
- острые и хронические заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза;
- лекарственный гепатит;

- алкогольная болезнь печени (жировой гепатоз, алкогольный гепатит, фиброз печени, цирроз печени);
- острая печеночная недостаточность;
- депрессия, в том числе сопровождающаяся различными соматическими заболеваниями (в этом случае адеметионин применяют как мягкий антидепрессант).

Опыт применения SAM (препарат Гептрал®, «Abbott Lab.») позволяет отметить его эффективность прежде всего при заболеваниях печени, протекающих с синдромом внутрипеченочного холестаза, и алкогольной болезни печени. Подчеркнем, что метаболизм экзогенного адеметионина, входящего в состав препарата Гептрал®, происходит по тому же пути, что и эндогенного адеметионина, что подтверждено во многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Адеметионин обладает также антидепрессивным эффектом, выгодно отличающим его от других лекарственных средств с гепатопротекторными свойствами. Показана эффективность SAM при остеоартрите, фибромиалгии (Najm W.I. et al., 2004). Согласно результатам исследования на мышных моделях болезни Альцгеймера, SAM предотвращает окислительные проявления и когнитивные расстройства. По данным предварительных исследований, SAM может обладать терапевтическим потенциалом для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера (Bottiglieri T., 1997; Tchanchou F. et al., 2006). Имеются сведения об ингибировании SAM роста опухолевых клеток (Luo J. et al., 2010). Показано, что применение SAM у больных СД может оказывать гипогликемизирующий эффект, причем потенцирование действия противодиабетических средств может даже провоцировать гипогликемию (Chavez M., 2000).

Рис. 2



Цикл SAM

PPi (inorganic pyrophosphate) – неорганический пиррофосфат; Pi (inorganic orthophosphate) – неорганический ортофосфат.



прессии комплементарной ДНК (complementary DNA — cDNA) указанных провоспалительных сигнальных молекул в условиях оверэкспрессии ферментов, ответственных за клиренс гомоцистеина (цистатинин- $\beta$ -синтазы и цистатинин- $\gamma$ -лиазы), а также под влиянием сероводорода. Показано, что дефицит экспрессии цистатинин- $\gamma$ -лиазы способствует развитию диабетической нефропатии у крыс со стрептозотоциновым диабетом. Это влияние опосредовано супрессией катализируемой цистатинин- $\gamma$ -лиазой эндогенной продукции в почках сероводорода — нового газотрансмиттерного регуляторного фактора с антиоксидантным эффектом. Установлено, что в условиях гипергликемии сероводород обладает защитным действием против гиперпролиферации клеток мезангия и экстрацеллюлярного матрикса почек, то есть действие сероводорода предотвращает индуцированное глюкозой повреждение клеток мезангия (Sen U. et al., 2011).

Заслуживает внимания тот факт, что уровень гомоцистеина в крови у мужчин, согласно данным эпидемиологических исследований, выше, чем у женщин. В эксперименте показано, что активность и экспрессия почечной цистатинин- $\beta$ -синтазы, определяющей внутриклеточное распределение гомоцистеина, снижается почти вдвое после кастрации мышьяков (в отличие от самок), коррелируя со снижением уровня гомоцистеина в крови. Выявлено также, что активность в почках цистатинин- $\beta$ -синтазы у женщин ниже, чем у мужчин. Эти данные указывают на то, что зависимость от тестостерона регуляция почечной цистатинин- $\beta$ -синтазы у людей может влиять на половые различия процессов утилизации гомоцистеина (Vitvitsky V. et al., 2007).

### Заболелания печени

Одним из важных аспектов действия SAM является повышение антиоксидантного потенциала в клетках, в частности стимуляция выработки глутатиона и цистеина. Учитывая высокую метаболическую активность гепатоцитов и высокую скорость образования в них свободных радикалов, наибольшую потребность в SAM, даже в физиологических условиях, испытывают клетки печени.

Нарушение образования SAM и гомоцистеина играет роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, часто развивающейся в условиях инсулинорезистентного (метаболического) синдрома и СД. Дефицит SAM вызывает нарушение биохимических процессов в гепатоцитах и снижение содержания фосфолипидов, активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и других белков-переносчиков, изменяет текучесть мембран, захват и выведение компонентов желчи, истощает клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), обладающих выраженным антиоксидантным действием и являющихся главными субстанциями в детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. В результате активируются процессы цитолиза гепатоцитов.

Результаты исследований показали сниженную активность метионинаденозилтрансферазы у пациентов с заболеваниями печени, в связи с чем отмечено нарушение способности преобразовывать метионин в SAM и S-аденозилгомоцистеин и снижение запасов SAM в организме (Губергриц Н.Б. и соавт., 2007; Хворостинка В.Н. и соавт., 2008).

SAM использует свои метильные группы в большом количестве реакций, катализируемых десятками метилтрансфераз, и запускает каскад реакций последовательного метилирования, что способствует уменьшению содержания гомоцистеина и снижению активности оксидативного стресса.

К механизмам гепатопротекторного действия SAM относят предотвращение хронической дисфункции митохондрий в гепатоцитах. Введение SAM крысам, получавшим этанол, вызвало уменьшение избыточной продукции супероксида в митохондриях, что предохраняло от повреждения митохондриальную ДНК, а также снижало экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота. Снижение токсического эффекта алкохоля в митохондриях оказывало положительное действие на биоэнергетическую функцию митохондрий (Bailey S.M. et al., 2006).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что дефицит SAM сопровождается гипергомоцистеинемией. Гомоцистеин участвует в развитии фиброза печени посредством повреждающего действия оксидативного стресса, нарушения продукции оксида азота и сероводорода с активацией воспалительных процессов и повреждением эндотелия. Избыток гомоцистеина приводит к снижению синтеза сульфатированных гликозаминогликанов, протастацина, повышению синтеза интерлейкина-6, стимулирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и развитию тромбоваскулярной патологии с гипоперфузией тканей (Bostom A.G., Culletto V.F., 1999; Poirier L.A. et al., 2001).

### Диабетическая нейропатия, депрессия

Поддержание нормального уровня метилирования играет важную роль в сохранении биохимического баланса в центральной нервной системе. SAM-зависимые процессы метилирования участвуют в образовании таких нейротрансмиттеров, как допамин и серотонин.

Метилирование играет роль в синтезе и метаболизме адреналина, ответственно за энергообразование, и мелатонина, необходимого для регуляции сна. В процессе последующей нейтрализации адреналин подвергается метилированию при наличии SAM и магния, после чего полученный метаболит метанефрин окисляется (дезаминируется) под действием фермента моноаминоксидазы в присутствии витамина  $\text{B}_2$  и флавинадениндинуклеотида. При нарушении процессов деградации нейротрансмиттеров их избыточное количество может привести к таким последствиям, как повышенная тревожность, бессонница, панические атаки.

Так как продукция и метаболизм стероидов (как нейротрансмиттеров, так и катехоламинов) зависят от содержания SAM, в некоторых случаях при депрессии отмечают низкий уровень SAM. По этой причине рекомендуют оценку у пациентов с депрессией статуса аминокислоты метионина, прекурсора SAM, и его метаболических путей (Bell K.M. et al., 1994).

У пациентов с депрессией отмечено снижение содержания SAM в спинномозговой жидкости. Показана положительная корреляция между концентрацией SAM в плазме крови и улучшением депрессивных симптомов. У больных шизофренией с признаками депрессии снижена активность фермента метионинаденозилтрансферазы, участвующего в продукции SAM. Эти данные объясняют эффективность SAM как антидепрессивного средства (Bressa G.M., 1994; Mischoulon D., Fava M., 2002).

В клинических исследованиях показано, что применение SAM в лечении депрессивных состояний столь же эффективно, как и трициклические антидепрессанты (Kagan B.L. et al., 1990; Rosenbaum J.F. et al., 1990; Papakostas G.I., 2009). Учитывая то, что SAM стимулирует синтез важнейших нейромедиаторов и других стероидных гормонов, предполагают, что механизм действия SAM связан с повышением содержания в головном мозгу серотонина, то есть аналогичен влиянию антидепрессантов.

Гормон надпочечников дегидроэпандростерон (предшественник анаболических стероидов, эстрогенов и андрогенов) сглаживает некоторые эффекты гормона стресса кортизола. Это привлекло внимание ученых к применению SAM как средства для нормализации настроения. Отмечено, что повышение уровня дегидроэпандростерона у лиц пожилого возраста до уровня в молодом организме приводит к значительному восстановлению физического и психологического самочувствия у 67% мужчин и 84% женщин. Исследования в области применения дегидроэпандростерона при депрессии показали взаимосвязь между улучшением состояния и повышением уровня гормона в организме (Wolkowitz O.M. et al., 1997). Показана эффективность дегидроэпандростерона в лечении лиц среднего возраста с депрессией (Schmidt P.J. et al., 2005).

### Остеоартрит

Показано, что SAM способствует уменьшению выраженности воспаления, стимулирует синтез протеогликанов и проявляет анальгезирующее действие, уменьшая количество провоспалительных медиаторов. Результаты ряда хорошо спланированных клинических испытаний показали, что SAM способствует уменьшению боли и воспаления в суставах, а также восстановлению хряща. В нескольких краткосрочных (продолжительностью 4–12 нед) исследованиях применение SAM у больных остеоартритом нижних конечностей или позвоночника было также эффективно, как и прием нестероидных противовоспалительных препаратов ибу-

профена и напроксена. Отмечено уменьшение утренней скованности, боли и отеков, увеличение амплитуды движений, скорости ходьбы. Анальгезирующий эффект SAM сопоставим с таковым ингибитора циклооксигеназы-2 цекоксиба. SAM оказывал подобное нестероидным противовоспалительным препаратам действие в уменьшении выраженности боли и функциональных ограничений у пациентов с остеоартритом, не вызывая при этом характерных для нестероидной противовоспалительной терапии побочных эффектов (Soeken K.L. et al., 2002; Najm W.I. et al., 2004).

### Заклучение

Таким образом, учитывая важное значение процессов метилирования в метаболизме различных тканей и систем организма и непереносимое участие SAM в этих процессах в качестве донора метильной группы, снижение содержания SAM при СД является существенным фактором в развитии многообразных осложнений СД. Это позволяет заключить, что применение препаратов, содержащих SAM, может иметь патогенетическое значение в комплексном лечении больных СД 2-го типа и предотвращении развития диабетических осложнений, сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени, опорно-двигательного аппарата и неврологических расстройств.

### Список использованной литературы

Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. (1998) Опыт применения Гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. Тер. Архив, 10: 82–86.

Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. (2007) Панкреатогенный сахарный диабет. РЖГК (Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии), 17(6): 11–16.

Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А. и др. (2010) Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. РМЖ (Русский медицинский журнал), 18(28): 42–49.

Подымова С.Д. (2005) Болезни печени. Руководство для врачей. Медицина, Москва, 766 с.

Подымова С.Д., Надинская М.Ю. (1998) Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. Клин. мед., 10: 45–48.

Хворостинка В.Н., Янкевич А.А., Журавлева А.К. (2008) Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом. Мжнр. эндокринол. журн., 6(18): 7276.

Bailey S.M., Robinson G., Pinner A. et al. (2006) S-adenosylmethionine prevents chronic alco-

hol-induced mitochondrial dysfunction in the rat liver. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 291(5): G857–G867.

Bell K.M., Potkin S.G., Carreon D., Plon L. (1994) S-adenosylmethionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. Acta Neurol. Scand. Suppl., 154: 15–18.

Bostom A.G., Culleton B.F. (1999) Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J. Am. Soc. Nephrol., 10(4): 891–900.

Bostom A.G., Kronenberg F., Schwenger V. et al. (2000) Proteinuria and total plasma homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: Critical impact of true GFR. J. Am. Soc. Nephrol., 11: 305–310.

Bottiglieri T. (1997) Ademetionine (S-adenosylmethionine) neuropharmacology: implications for drug therapies in psychiatric and neurological disorders. Expert Opin. Investig. Drugs, 6(4): 417–426.

Bottiglieri T. (2002) S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotropic molecule. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1151S–1157S.

Bressa G.M. (1994) S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. Acta Neurol. Scand. Suppl., 154: 7–14.

Cantoni G.L. (1952) The Nature of the Active Methyl Donor Formed Enzymatically from L-Methionine and Adenosinetriphosphate. J. Am. Chem. Soc., 74(11): 2942–2943.

Chavez M. (2000) SAME: S-Adenosylmethionine. Am. J. Health. Syst. Pharm., 57(2): 119–123.

Homocysteine Studies Collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA, 288: 2015–2022.

Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R. et al. (1996) Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. Circulation, 93(1): 7–9.

Kagan B.L., Sultz D.L., Rosenlicht N., Gerner R.H. (1990) Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am. J. Psychiatry, 147(5): 591–595.

Katz J.E., Dlakic M., Clarke S. (2003) Automated identification of putative methyltransferases from genomic open reading frames. Mol. Cell Proteomics, 2(8): 525–540.

Kim Y.-R., Kim C.-S., Naqvi A. et al. (2012) Epigenetic upregulation of p66shc mediates low-density lipoprotein cholesterol-induced endothelial cell dysfunction. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 303(2): H189–H196.

Libetta C., Villa G., Pirrelli S. et al. (2001) Homocysteine plasma levels correlate with intimal carotid artery thickness in hemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant., 16(12): 2444–2445.

Luo J., Li Y.N., Wang F. et al. (2010) S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer. Int. J. Biol. Sci., 6(7): 784–795.

Mischoulon D., Fava M. (2002) Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. Am. J. Clin. Nutr., 76(suppl): 1158S–1161S.

Moat S.J. (2008) Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? Ann. Clin. Biochem., 45: 345–348.

Mudd S.H., Brosnan J.T., Brosnan M.E. et al. (2007) Methyl balance and transmethylation fluxes in humans. Am. J. Clin. Nutr., 85(1): 19–25.

Mudd S.H., Poole J.R. (1975) Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. Metabolism, 24: 721–735.

Najm W.I., Reinsch S., Hoehler F. et al. (2004) S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial/BMC Musculoskel. Disord. 2004; 26: 5–6.

Paneni F., Mocharla P., Akhmedov A. et al. (2012) Gene Silencing of the Mitochondrial Adaptor p66Shc Suppresses Vascular Hyperglycemic Memory in Diabetes. Circ. Res., 111(3): 278–289.

Papakostas G.I. (2009) Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry, 70 Suppl. 5: 18–22.

Poirier L.A., Brown A.T., Fink L.M. et al. (2001) Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylentetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Metabolism, 50(9): 1014–1018.

Potter K. (2008) Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? Clin. Biochem. Rev., 29: 27–30.

Rosenbaum J.F., Fava M., Falk W.E. et al. (1990) The antidepressant potential of oral S-adenosyl-L-methionine. Acta Psychiatr. Scand., 81(5): 432–436.

Schmidt P.J., Daly R.C., Bloch M. et al. (2005) Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. Arch. Gen. Psychiatry, 62(2): 154–162.

Sen U., Givvimani S., Abe O.A. et al. (2011) Cystathionine β-synthase and cystathionine γ-lyase double gene transfer ameliorate homocysteine-mediated mesangial inflammation through hydrogen sulfide generation. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 300(1): C155–C163.

Soeken K.L., Lee W.L., Bausell R.B. et al. (2002) Safety and efficacy of S-adenosylmethionine (SAME) for osteoarthritis. J. Fam. Pract., 51(5): 425–430.

Stead L.M., Brosnan J.T., Brosnan M.E. et al. (2006) Is it time to reevaluate methyl balance in humans? Am. J. Clin. Nutr., 83(1): 5–10.

Tchantchou F., Graves M., Ortiz D. et al. (2006) S-adenosylmethionine: A connection between nutritional and genetic risk factors for neurodegeneration in Alzheimer's disease. J. Nutr. Health Aging., 10(6): 541–544.

van Gulde C., Stam F., Stehouwer C.D. (2001) Homocysteine metabolism in renal failure. Kidney Int. Suppl., 78: S234–S237.

Virtanen J.K., Voutilainen S., Alftan G. et al. (2005) Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. J. Intern. Med., 257(3): 255–262.

Vitvitsky V., Prudova A., Stabler S. et al. (2007) Testosterone regulation of renal cystathionine beta-synthase: implications for sex-dependent differences in plasma homocysteine levels. Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 293(2): F594–F600.

Wolkowitz O.M., Reus V.I., Roberts E. et al. (1997) Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. Biol. Psychiatry, 41(3): 311–318.

Получено 08.04.2014

#### Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

##### Гептрал®

Р.с. № UA/6993/01/01, UA/6993/02/01 от 23.08.2012 г.

**Состав.** 1 таблетка содержит 760 мг адemetинина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адemetинина; 1 флакон с лиофилизированным порошком содержит 760 мг адemetинина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адemetинина. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и процессы метаболизма. **Код АТС.** A16AA02. **Фармакологические свойства.** S-аденозил-L-метионин (адemetинин) – натуральная аминокислота, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма.

Адemetинин прежде всего действует как коэнзим и донор метильной группы во многих реакциях переноса метильных групп (трансметилирования), что является важным метаболическим процессом у человека и животных. Трансметилирование адemetинина также является важным метаболическим процессом при построении фосфолипидной мембраны клеток и играет роль в текучести мембран. **Показания.** Внутрипеченочный холестаза у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии, и цирроз печени; внутрипеченочный холестаза у беременных; депрессивные синдромы. **Побочные реакции.** Тошнота, боль в животе, диарея; инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль и др.

**С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.**