

**Н.В. Харченко**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, **Г.А. Анохіна**, д.м.н., професор, **С.І. Чекман**, **І.А. Коруля**, **В.В. Харченко**,  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії

Одними з найчастіше застосовуваних препаратів для лікування захворювань печінки є гепатопротектори. Незважаючи на той факт, що у більшості країн світу не використовується термін «гепатопротектори», препарати цієї групи широко призначають пацієнтам із патологією печінки. Які лікарські засоби можна віднести до гепатопротекторів? Перш за все це речовини, дія яких спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності й стимуляцію репаративно-регенеративних процесів у печінці. Єдиної класифікації гепатопротекторів не існує, тому їх поділяють залежно від походження: гепатопротектори рослинного, тваринного походження, есенціальні фосфоліпіди, амінокислоти, вітаміни та вітаміноподібні речовини, антиоксиданти, комбіновані середники [2, 4-6, 15, 25, 29].

Гепатопротектори рослинного походження. Найчисленнішою є група препаратів рослинного походження, які становлять більше половини всіх наявних на фармацевтичному ринку гепатопротекторів. Серед рослинних гепатопротекторів найкраще вивчені препарати розторопші плямистої. Гепатопротекторний ефект лікарських засобів цієї групи зумовлений антиоксидантними та антитоксичними властивостями силібініну. Основним механізмом дії фенольних сполук рослинних гепатопротекторів є здатність вступати в організмі у зворотні окислювально-відновні реакції. Біофлавоноїди чинять також капіляростабілізуючу дію, стимулюють процеси синтезу глюкокортикоїдів у надниркових залозах, стабілізують клітинні мембрани та підвищують їх стійкість і бар'єрну функцію. Потрапляючи до організму, фенольні сполуки рослин активують процеси детоксикації в печінці, підвищують активність низки ферментів, які беруть участь у біотрансформації ксенобіотиків. Гепатопротекторна дія препаратів розторопші плямистої полягає також у стимуляції РНК-полімерази гепатоцитів, що прискорює транскрипцію та синтез рРНК, збільшення кількості рибосом, що сприяє підвищенню синтезу структурних і функціональних білків, фосфоліпідів, а також у зменшенні проникності клітинних мембран [11, 12, 15].

Одним із достатньо вивчених фітопрепаратів, який використовують у якості гепатопротектора, є артишок посівний. М'якоть артишоку також багата на інулін, що має позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін. Завдяки вмісту каротиноїдів, аскорбінової кислоти, біофлавоноїдів препарати артишоку посівного виявляють антиоксидантні властивості. Доведено також сечогінний ефект препаратів артишоку посівного [15].

На фармацевтичному ринку представлено комбіновані рослинні препарати, але з обережністю слід ставитися до гепатопротекторів рослинного походження, які містять екстракти невідомих, недостатньо вивчених, нефармакопейних рослин.

Препарати фосфоліпідів посідають вагоме місце в лікуванні багатьох захворювань людини, особливо в терапії хвороб печінки. Фосфоліпіди входять до складу клітинних мембран усіх

органів і тканин. Розвиток будь-якого захворювання супроводжується пошкодженням клітини і в першу чергу – її мембран. З цієї позиції інтерес до препаратів фосфоліпідів значно розширюється, і показання до їх застосування не обмежуються патологією печінки – ці лікарські засоби призначають при порушеннях ліпідного обміну, хворобах багатьох органів і систем [2, 11, 12]. Фосфоліпіди харчових продуктів, біологічно активних добавок та препаратів есенціальних фосфоліпідів у тонкій кишці піддаються дії фосфоліпаз панкреатичного соку – фосфоліпази А і В та розщеплюються на складові – жирні кислоти, фосфор, холін, серин та ін. Після ресинтезу в стінці тонкої кишки фосфоліпіди надходять у складі хіломікронів до лімфатичних судин, потім через грудну лімфатичну протоку – до загального кровообігу. Існують фосфоліпіди, притаманні власне людському організму, та фосфоліпіди, яким властива тканинна специфічність для певного органа. Ферменти, відповідальні за синтез фосфоліпідів, розташовуються в ендоплазматичному ретикулумі. Ліпідні везикули від ендоплазматичного ретикулуму переміщуються до апарату Гольджі. Таким чином, у плазматичну мембрану вбудовуються фосфоліпіди, синтезовані всередині клітини [3]. Одним із найважливіших компонентів фосфатидилхоліну є холін. При захворюваннях печінки потреба у холіні та фосфоліпідах збільшена, тому доцільним є застосування препаратів есенціальних фосфоліпідів.

Середня доза препаратів есенціальних фосфоліпідів має становити не менше 2 капсул тричі на добу під час або одразу після їди протягом 2-5 місяців. Доза препарату і тривалість курсу лікування за необхідності можуть бути збільшені.

Особливу увагу слід приділяти препаратам амінокислот у разі призначення їх у якості гепатопротекторів. Амінокислоти конкурують між собою за всмоктування, і за підвищеного споживання однієї амінокислоти може порушуватися всмоктування інших і виникати амінокислотний дисбаланс. Амінокислотна формула кожного білка є генетично зумовленою, і відновлення білка залежатиме від кількості тієї амінокислоти, вміст якої найменший. Додаткове збільшення кількості

будь-якої амінокислоти підвищуватиме навантаження на печінку і нирки, які беруть участь у процесах метаболізму та виведення «невикористаних» амінокислот. Особливої уваги вимагають пацієнти, які мають ті чи інші зміни психоемоційної сфери. Це пов'язано з тим, що амінокислоти є джерелами синтезу нейромедіаторів. В одних хворих на тлі застосування препаратів амінокислот психоемоційний стан буде покращуватися, в інших – навпаки, погіршуватися. Реакція центральної нервової системи (ЦНС) залежатиме не тільки від особливостей метаболічних процесів мозку, а й від наявності інших компонентів – вітамінів та мінералів, які є кофакторами метаболізму амінокислот у нервовій системі. Прикладом може бути дія амінокислоти глютаміну, яка є основним збуджуючим нейромедіатором ЦНС, і її надмірне надходження може бути причиною підвищеної нервозності та збудження. Глютамін також є джерелом синтезу основного гальмівного нейромедіатора ЦНС – гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Перетворення глютаміну в ГАМК відбувається в присутності вітаміну В<sub>6</sub>. У разі дефіциту вітаміну В<sub>6</sub> глютамінова кислота – збуджуючий медіатор – не перетворюється в ГАМК, що призводить до накопичення глютаміну в мозку. Недостатній синтез ГАМК може бути причиною психічного напруження, безсоння, пригніченості, нападів паніки, тривоги, тремору, прискореного серцебиття. Ці особливості слід враховувати під час призначення препаратів, що містять амінокислоту глютамін [1, 16, 21, 22, 28, 30].

Серед амінокислот, які традиційно застосовують у лікуванні захворювань печінки, значне місце посідають амінокислота метіонін та активна форма метіоніну адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін). Адеметіонін бере участь у трьох типах біохімічних реакцій – трансметильованні, транссульфуруванні і синтезі поліамінів. Завдяки цим реакціям метіонін задіяний у синтезі фосфоліпідів, глутатіону, поліамінів, слугує попередником таких важливих речовин, як цистеїн, таурин, коензим А [3, 11, 12, 18]. Таким чином, лікувальний ефект адеметіоніну зумовлений впливом великої кількості біологічно активних речовин, які мають позитивний вплив



Н.В. Харченко



Г.А. Анохіна

на численні процеси в печінці, нервовій системі, сполучній тканині та ін. S-аденозилметіонін (SAMe) – основний біологічний донор метильних радикалів, синтезується з метіоніну, АТФ у реакції, що каталізується метіонін-аденозилтрансферазою. Реакції метильовання ДНК регулюються насамперед ферментами та проміжними сполуками, які являють собою так званий однокарбонний метаболізм. Цей складний біохімічний шлях також відомий як цикл гомоцистеїну, який регулюється наявністю вітамінів групи В (фолієвої кислоти, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) і холіну. Підвищення рівня гомоцистеїну в крові асоціюється зі збільшеним розвитком атеросклерозу, тромбоваскулярних ускладнень, дегенеративних захворювань [22, 24, 28].

Аденозилметіонін має позитивний вплив на печінку завдяки здатності перетворюватися в холін і за рахунок цього брати участь у синтезі фосфатидилхоліну та глутатіону. Холін також є джерелом синтезу ацетилхоліну – важливого нейромедіатора синапсів нервової системи. Адеметіонін демонструє антидепресивні властивості при депресії, яка характеризується високим рівнем гістаміну (гістаделією), проте він протипоказаний хворим з депресією та шизофренією, які перебігають із низьким рівнем гістаміну (гістапенією). Слід утримуватися від призначення адеметіоніну особам із вродженими порушеннями фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією.

Амінокислота метіонін у надмірній кількості належить до нейротоксичних амінокислот. Адеметіонін посилює утворення метанолу, формальдегіду і мурашиної кислоти. Зазначені речовини, особливо формальдегід, можуть зумовлювати пошкодження нейронів в умовах надлишкового метильовання. Підвищений вміст метіоніну спостерігається при деяких формах шизофренії. У кишечнику метіонін є попередником токсичних



метаболітів — метилмеркаптану, метіонінсульфоксиду, які негативно впливають на мозок у хворих із порто-системною енцефалопатією.

Найбільш суттєвий позитивний ефект аденозилметіоніну на функціональний стан печінки та ЦНС спостерігається у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки. У цієї групи хворих виявляють нутритивний дефіцит, у тому числі дефіцит метіоніну, холіну, глутатіону, таурину. Амінокислота таурин, яка синтезується із S-аденозилметіоніну, є основною амінокислотою в процесах кон'югації жовчних кислот, що позитивно впливає на процеси секреції жовчі та зменшує прояви холестази [19, 29].

**Урсодезоксихолева кислота (УДХК).** УДХК — речовина, яка належить до групи гідрофільних жовчних кислот, що мають виражені антихолестатичні властивості. Механізм дії УДХК зумовлений холеретичним ефектом унаслідок витіснення пулу токсичних гідрофобних жовчних кислот за рахунок конкурентного захоплення рецепторами жовчних кислот у клубовій кишці. Нещодавно встановлено, що цитопротекторний вплив на клітини біліарного епітелію реалізується шляхом запобігання виходу цитохрому С із мітохондрій, що, у свою чергу, блокує активацію каспаз та апоптоз холангіоцитів. УДХК знижує насиченість жовчі холестерином завдяки пригніченню його абсорбції в кишечнику, зменшенню синтезу в печінці і секреції в жовч; підвищує розчинність холестерину; знижує літогенний індекс жовчі.

У пацієнтів із первинним біліарним цирозом УДХК є засобом вибору. Призначення препаратів УДХК патогенетично обґрунтовано у разі захворювань, які супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом: первинного склерозуючого холангіту, хронічного гепатиту з холестатичним компонентом (особливо алкогольного і медикаментозного), муковісцидозу, атрезії жовчних шляхів, посттрансплантаційного холестази та холестази при парентеральному харчуванні [7, 8, 18, 34]. Крім того, УДХК застосовують з метою розчинення холестеринових жовчних каменів і при біліарному рефлюкс-гастриті. Слід пам'ятати також про те, що УДХК — це вільна кислота, яка, потрапляючи в печінку, трансформується і кон'югується. Близько 70% УДХК зв'язується в печінці з таурином, а решта — з гліцином. Кон'юговані жовчні кислоти, на відміну від вільних, не мають гепатотоксичного впливу. Описаний механізм необхідно враховувати за відсутності ефекту від прийому препаратів УДХК. Доцільною є комбінація УДХК із S-аденозилметіоніном або додатковим призначенням амінокислоти таурину. Знижений рівень таурину можна передбачити у хворих із недостатнім споживанням з їжею білка тваринного походження. Комбінація УДХК із S-аденозилметіоніном є найбільш оптимальною в лікуванні пацієнтів із захворюваннями печінки, які супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом [18, 34].

**Гепатопротектори органного тваринного походження.** До цієї групи належать препарати, які отримують із печінки тварин у результаті сублімації і сушіння.

Потрапляючи до організму людини, клітина печінки великої рогатої худоби в шлунково-кишковому тракті розпадається, і ростові фактори та амінокислоти, надійшовши в печінку, діють як стимулятори регенерації. Цей ефект було зареєстровано в ході вивчення коротколанцюгових жирних кислот, і його пояснюють впливом ростових факторів і амінокислот та інших біологічно активних компонентів, на які багата тканина печінки і які містять ці препарати. Ефективність органних препаратів встановлено у хворих з різною патологією печінки. Пацієнтам із цирозом рекомендовано тривалі курси терапії — до 12 місяців; при цьому спостерігається зменшення явищ енцефалопатії. До складу препаратів, які містять екстракти печінки, входить невелика кількість амінокислот, проте вони збалансовані [6].

**Комплексні гепатопротектори.** Лікарські засоби цієї групи мають свої переваги, оскільки містять кілька компонентів, які потенціюють дію один одного, що може забезпечувати більш суттєвий ефект порівняно з використанням монопрепарату. До найвідоміших комплексних гепатопротекторів належить Гепадиф®.

Терапевтична ефективність препарату Гепадиф® зумовлена впливом фізіологічно активних речовин метаболічної дії, що входять до складу препарату: карнітину оротату, карнітину гідрохлориду, антиоксидантної фракції печінкового екстракту, а також вітамінів групи В (В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>). Карнітин виконує функцію переносника комплексів жирних кислот із коферментом А (ацетил-КоА) через мембрану мітохондрій [3-5, 9]. Жирова інфільтрація печінки є найбільш частою морфологічною ознакою при гепатитах різного генезу. Наявність великої кількості вільних жирних кислот у цитозолі гепатоциту призводить до посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів з утворенням вільних радикалів та активних форм кисню, які незалежно від причини гепатиту (віруси, алкоголь, ліки тощо) викликають пошкодження всіх біологічних сполук з утворенням великої кількості токсичних альдегідів, кетонів, спиртів, ізопропанів, ізолейкотриєнів та ін. Вони здатні вступати у взаємодію з азотистими основами ДНК, ферментами її реплікації й репарації, зумовлювати появу мутацій і підвищувати ризик розвитку пухлин. Можливий також розрив нитки спіралі ДНК і загибель клітини [2, 3, 15]. Розвиток стеатозу печінки пов'язують із карнітиновою недостатністю, яка призводить до мітохондріальної дисфункції [23, 25]. Наявність у складі препарату Гепадиф® карнітину сприяє покращенню енергетичного обміну, зменшує жирову інфільтрацію печінки. Гепадиф® можна визнати препаратом вибору в лікуванні хворих на стеатоз печінки та стеатогепатит, які є факторами прогресування вірусного гепатиту та цирозу. Показаннями до застосування препарату Гепадиф® є стеатоз та стеатогепатит у пацієнтів з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 1 і 2 типу, ожирінням, атерогенною дисліпідемією, а також випадки розвитку карнітинової недостатності та проведення парентерального харчування [4, 5, 9].

Крім того, карнітин сприяє видаленню кінцевих продуктів розщеплення жирів, які є токсичними. Нині під час проведення парентерального й ентерального харчування використовують карнітиновий модуль, який регулює енергетичний обмін в організмі. У якості середника карнітинового модуля можна призначити парентеральну форму препарату Гепадиф®. Завдяки наявності у його складі амінокислот, вітамінів групи В можна досягти більш значного позитивного впливу як на енергетичний обмін, так і на репараційні процеси. Дефіцит карнітину може призводити до відкладання жирів у печінці з розвитком стеатогепатиту. Застосування карнітину сприяє зменшенню показників жирової дистрофії печінки [10, 13].

Антиоксидантна фракція екстракту печінки містить незамінні і замінні амінокислоти в збалансованій кількості, ростові фактори, що забезпечує регенерацію клітин печінки. Рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>), який входить до складу препарату Гепадиф®, являє собою активну групу флавонових ферментів, що регулюють окислювально-відновні процеси в клітинах печінки, сприяючи нормальному білковому, вуглеводному, жировому обміну. Піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>) бере участь в обміні амінокислот (особливо триптофану), синтезі глютамінової кислоти, яка регулює функцію печінки та нервової системи. Вітамін В<sub>6</sub> має детоксикаційні властивості і вважається антидотом деяких речовин, наприклад ізоніазиду. Ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>) та вітамін В<sub>6</sub> зменшують жирову інфільтрацію печінки, знижують гіпергомоцистемію.

Аденін — похідне пурину, входить до складу нуклеїнових кислот, бере участь у процесах синтезу білка та регенерації тканин. Аденозин — нуклеозид, який містить аденін та рибозу, входить до складу багатьох ферментів, АТФ та нуклеїнових кислот, бере участь в утворенні макроергічних сполук (АТФ, АДФ, цАМФ), синтезі білка, чинить протизапальну дію та є нейротрансмітером інгібіторного типу.

Ефективність лікування пацієнтів із захворюваннями печінки насамперед залежить від усунення етіологічних факторів, чому сприяють ефективна терапія вірусних гепатитів, відмова від алкоголю, зменшення токсичних впливів ліків та чинників зовнішнього середовища, корекція стану імунної системи, кишечнику, раціональне повноцінне харчування, нормалізація маси тіла. Доцільним також є використання гепатопротекторів як важливих середників корекції метаболічних порушень, покращення стану антиоксидантної системи та енергетичних процесів у гепатоцитах. Під час вибору гепатопротектора слід враховувати не тільки особливості перебігу та стадію захворювання печінки, а й наявність супутньої патології, особливості дії конкретного препарату.

#### Література

1. Арзуманян Е.С., Степанова М.С. Механізми токсичного действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки // Нейрохимия. — 2010. — № 27 (3). — С. 251-256.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шулькевича Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации. — М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. — 20 с.
3. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. — М.: «Мир» БИНОМ Лаборатория знаний. — 2009. — 469 с.

4. Копелевич В.М. Чудо Карнитина. — М.: Генезис, 2003. — 80 с.
5. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // РМЖ. — 2003. — № 10. — С. 5-9.
6. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 55-58.
7. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога: Методическое пособие. — М., 2009. — 19 с.
8. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 318-322.
9. Николаева Е.А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита карнитина у детей // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2002. — 129 с.
10. Пальгова Л.К., Касенова Н.Б., Рейман О.В., Шуклина И.А., Колесникова Н.Г. Дискриминантный и корреляционный анализ влияния препарата Гепадиф на активность процессов фибрирования при диффузных заболеваниях печени // «Проблемы гастроэнтерологии», г. Душанбе. — № 4. — 2007. — С. 191-192.
11. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени: Методические рекомендации / Под общей ред. А.Л. Ракова. — М., 2006. — 22 с.
12. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. А.О. Буверова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
13. Садыков К.Б. Опыт применения гепатопротектора Гепадиф при хронических вирусных гепатитах В и С // Международный профессиональный журнал «Медицина». — № 5. — 2003. — С. 46-50.
14. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. — 2007; 2: С. 40-47.
15. Чекман И.С. Клиническая фитотерапия. — К.: Тов. Рада, 2006. — 628 с.
16. Alexopoulos P., Lehl S., Richter-Schmidinger T. et al. Short-term influence of elevation of plasma homocysteine levels on cognitive function in young healthy adults. J Nutr Health Aging 2010; 14 (4): P. 283-7.
17. Arnold O., Saletu B., Anderer P. et al. Double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic studies with a nutraceutical and a pharmaceutical dose of ademetionine (S-AdoMet) in elderly subjects, utilizing EEG mapping and psychometry. Eur. Neuropsychopharmacol. 2005; 15(5): P. 533-543.
18. Binder T., Salaj P., Zima T. et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Perinat Med 2006; 34(5): P. 383-91.
19. Burrows R.F., Clavisi O., Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy (Cochrane Review). Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 4: CD000493.
20. Carpenter D.J. St. John's wort and S-adenosyl methionine as 'natural' alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? // Altern. Med. Rev. — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 17-39.
21. Cohen S.M., Nichols A., Wyatt R., Pollin W. The administration of methionine to schizophrenic patients: a review of ten studies. Biol Psychiat 1974; 8: P. 209-25.
22. Coppede F. One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: focus on epigenetics // Curr Genomics — 2010. — Vol. 11, № 4. — P. 246-260.
23. Fattal O., Budur K., Vaughan A.J., Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. Psychosomatics 2006; 47: P. 1-7.
24. Fuso A. The 'golden age' of DNA methylation in neurodegenerative diseases // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — Vol. 21. — P. 1-21.
25. Ibdah J.A., Perlegas P., Zhao Y. et al. Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance // Gastroenterology. — 2005. Vol. 128. — P. 1381-1390.
26. Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. Hepatology 2007 May; 45(5): P. 1306-12.
27. McClain C.J., Hill D.B., Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. Alcohol. 2002; 27: P. 185-192.
28. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methyltetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. Mol Psychiat 2006; 11 (2): P. 143-9.
29. Nei S., Signorelli S., Sterna D. et al. The role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis. Clin. drug Invest-2002. Vol. 22. P. 191-195.
30. Panza F., Frisardi V., Capurso C. et al. Polyunsaturated fatty acid and S-adenosylmethionine supplementation in premedication syndromes and Alzheimer's disease: a review // Scientific-WorldJournal — 2009. — Vol. 9. — P. 373-389.
31. Pessayre D., Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42. P. 928-940.
32. Perez-Carreras M., Del Hoyo P., Martin M.A. et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. — 2003. — V. 38. — P. 999-1007.
33. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19; (2): CD002235.
34. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in treatment of gestational cholestasis. BJOG; 2004; jan; 111(1); P. 17-21.