



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Адеметионин как универсальный гепатопротектор: доказанное и возможное

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.05.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Обзор посвящен анализу механизмов действия и клинической эффективности адеметионина (S-аденозил-L-метионина, SAME) при различных заболеваниях печени. Поводом для систематизации имеющихся данных послужило утверждение нового клинического протокола Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление № 185 от 11.11.2025), в котором адеметионин включен в схемы терапии при хроническом гепатите, циррозе печени с холестазом, печеночной энцефалопатии и лекарственных поражениях печени. Рассмотрены три ключевых метаболических пути адеметионина (транسمетилирование, транссульфурирование и аминопропилирование), которые лежат в основе его антихолестатического, антиоксидантного, мембранопротективного и регенераторного действия. Проанализированы результаты рандомизированных, наблюдательных и экспериментальных исследований, а также систематических обзоров и метаанализов по отдельным клиническим ситуациям применения адеметионина: при внутripеченочном холестазае, алкогольной болезни печени, лекарственных поражениях печени, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, вирусных гепатитах, циррозе и печеночной энцефалопатии. Освещены внепеченочные эффекты адеметионина, в первую очередь антидепрессивный. Предложены критерии «универсального гепатопротектора» и оценена степень соответствия адеметионина данной концепции. Обсуждены ограничения имеющейся доказательной базы и перспективные направления исследований.

Ключевые слова: адеметионин, S-аденозил-L-метионин, гепатопротектор, холестаз, алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, печеночная энцефалопатия, глутатион

Golubev S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Ademetionine as a Universal Hepatoprotector: Proven and Possible

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.05.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

This review analyzes the mechanisms of action and clinical efficacy of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine, S-AdoMet) in various liver diseases. The systematization of the available data was prompted by the approval of a new clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (Resolution No. 185 of November 11, 2025), which includes ademetionine in treatment regimens for chronic hepatitis, liver cirrhosis with cholestasis, hepatic encephalopathy, and drug-induced liver injury. Three key metabolic pathways of ademetionine (transmethylation, transsulfuration, and aminopropylation) are examined, which underlie its anticholestatic, antioxidant, membrane-protective, and regenerative effects. The results of randomized, observational, and experimental studies, as well as systematic reviews and meta-analyses on individual clinical situations of ademetionine use were analyzed: intrahepatic cholestasis, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, viral hepatitis, cirrhosis, and hepatic encephalopathy. The extrahepatic effects of ademetionine, primarily its antidepressant effect, are highlighted. Criteria for a "universal hepatoprotector" are proposed, and the extent to which ademetionine meets this concept is assessed. The limitations of the existing evidence base and promising research directions are discussed.

Keywords: ademetionine, S-adenosyl-L-methionine, hepatoprotector, cholestasis, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, hepatic encephalopathy, glutathione

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени остаются одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире. По данным исследования Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), цирроз печени и его осложнения являются причиной более 1,3 млн смертей ежегодно. Цирроз и другие хронические заболевания печени входят в число 10 ведущих причин смертности и инвалидности в Беларуси [1]. В структуре этиологических факторов патологии печени доминируют алкогольная болезнь печени (АБП), вирусные гепатиты В и С, а также неуклонно растущая распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), которая, по различным оценкам, затрагивает до 30% взрослого населения [2]. Значительную долю составляют также лекарственные поражения печени (ЛПП), частота которых возрастает параллельно расширению фармакотерапевтического арсенала [3].

В Республике Беларусь вопросы диагностики и лечения заболеваний печени регламентированы клиническим протоколом, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения № 185 от 11.11.2025 «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями печени». Следует отметить, что в данном документе адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe) фигурирует при целом ряде нозологий: в качестве средства неспецифической терапии при хроническом гепатите (п. 29), при циррозе печени с синдромом холестаза (п. 66); при печеночной энцефалопатии (ПЭ) (п. 71), а также при ЛПП (п. 164) – при его холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном фенотипах [4].

Подобная широта показаний для одного лекарственного средства закономерно ставит вопрос о том, чем обусловлено применение адеметионина при столь различных по этиологии и патогенезу заболеваниях. В более широком контексте это вопрос о возможности обоснования концепции «универсального гепатопротектора» – препарата, способного воздействовать на общие звенья печеночного повреждения вне зависимости от вызвавшей его причины.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация современных данных о механизмах действия адеметионина, дифференцированный анализ доказательной базы его применения при основных заболеваниях печени – от наиболее доказанных показаний до перспективных направлений, а также критическая оценка концепции «универсального гепатопротектора» применительно к данной молекуле.

■ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АДЕМЕТИОНИНА: ОТ БИОХИМИИ К КЛИНИКЕ

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe, AdoMet) представляет собой биологически активный метаболит, синтезируемый во всех клетках организма из незаменимой аминокислоты L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Данная реакция катализируется ферментом метионаденаозилтрансферазой (MAT) [5]. В организме человека идентифицированы три изоформы MAT: MAT I и MAT III кодируются геном MAT1A и экспрессируются преимущественно в печени, тогда как MAT II, кодируемая геном MAT2A, присутствует во всех тканях, включая фетальную печень [5, 7].

Печень занимает исключительное положение в метаболизме адеметионина: в ней осуществляется до 85% всех реакций метилирования и до 50% метаболизма метионина, что определяет высокую чувствительность гепатоцитов к нарушениям цикла SAdMe [5, 6]. При хронических заболеваниях печени различной этиологии, включая алкогольное, вирусное и метаболическое поражение, происходит ремоделирование изоформного профиля MAT с уменьшением экспрессии гена MAT1A и относительным преобладанием гена MAT2A [7, 8]. Такой сдвиг ассоциирован со снижением способности гепатоцита поддерживать нормальный внутripеченочный пул адеметионина, поскольку патологический изоформный профиль менее эффективно обеспечивает стабильный синтез SAdMe и более уязвим к условиям окислительного стресса [5, 7, 8]. В результате формируется порочный круг: дефицит адеметионина ведет к нарушению реакций метилирования, ослаблению антиоксидантной защиты

и снижению регенераторного потенциала печени, что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию повреждения [6, 7]. Из этого следует важное клинико-патогенетическое положение: при хроническом заболевании печени экзогенное введение метионина не всегда позволяет эффективно восстановить внутриклеточный уровень адеметионина, поскольку нарушенным оказывается сам ферментативный этап его синтеза [5, 7]. Таким образом, дефицит адеметионина при хронических заболеваниях печени следует рассматривать не только как биохимический маркер метаболической дезадаптации, но и как один из механизмов, поддерживающих холестаза, оксидативный стресс и нарушение репаративных процессов [6, 7]. Экзогенное введение адеметионина направлено на разрыв порочного круга путем восполнения внутриклеточного дефицита адеметионина и восстановления зависимых от него метаболических процессов [9].

Три ключевых метаболических пути: трансметилирование, транссульфирование, аминопропилирование

Адеметионин является главным донором метильных групп в организме, обеспечивая работу более 200 метилтрансфераз [5]. После передачи метильной группы адеметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизуется до аденозина и гомоцистеина. Соотношение адеметионин/SAH («индекс метилирования») является ключевым регулятором метилтрансферазных реакций [5, 7]. Для гепатологии наиболее значимы следующие реакции трансметилирования:

- синтез фосфатидилхолина. Фермент фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансфераза (PEMT) осуществляет последовательное метилирование фосфатидилэтанолamina до фосфатидилхолина – основного компонента клеточных мембран и желчи [5, 10]. Фосфатидилхолин поддерживает текучесть мембран гепатоцитов, участвует в формировании смешанных мицелл с желчными кислотами и обеспечивает нормальную экскрецию холестерина [5, 10]. При дефиците адеметионина нарушается синтез фосфатидилхолина, что способствует повреждению мембран, расстройству секреции желчи и развитию холестаза [6];
- метилирование ДНК. Адеметионинзависимое метилирование ДНК является одним из ключевых эпигенетических механизмов регуляции генной экспрессии [11, 12]. В отношении печени оно поддерживает дифференцированный фенотип гепатоцита и контроль пролиферативной активности [11, 12]. Снижение метилирующего потенциала ассоциировано с эпигенетической дисрегуляцией и может способствовать канцерогенезу, включая развитие гепатоцеллюлярной карциномы [11, 12];
- метилирование белков и липидов. Адеметионин участвует в метилировании белков, гистонов и мембранных липидов, влияя на хроматиновую организацию, внутриклеточную сигнализацию и состав мембран [7]. Для печени эти процессы важны, поскольку способствуют структурной и функциональной целостности гепатоцита. Их нарушение при дефиците адеметионина может вносить вклад в мембранную дисфункцию и снижение адаптационного потенциала клетки при хроническом повреждении печени.

Гомоцистеин, образующийся в цикле трансметилирования, может быть реметилирован обратно в метионин (с участием витамина B12 и фолата) либо направлен по пути транссульфирования. В последнем случае гомоцистеин конденсируется

с серином при участии цистатионин-β-синтазы (CBS, витамин В₆-зависимый фермент) с образованием цистатионина, который далее расщепляется цистатионин-γ-лиазой до цистеина [5, 7]. Цистеин является лимитирующим субстратом для синтеза глутатиона (GSH) – трипептида, играющего центральную роль в антиоксидантной защите клетки. В печени содержится наибольшая концентрация глутатиона в организме (5–10 мМ). Глутатион обеспечивает детоксикацию активных форм кислорода, конъюгацию ксенобиотиков и поддержание тиол-дисульфидного равновесия [5, 13]. Кроме того, путь транссульфурирования является источником таурина (конъюгация желчных кислот) и сульфатов (конъюгация лекарственных средств) [6]. Истощение запасов глутатиона является общим звеном патогенеза повреждения печени при алкогольном, лекарственном и метаболическом поражении. Адеметионин, восполняя пул цистеина, способствует восстановлению уровня глутатиона и усилению антиоксидантной защиты [9, 13].

Третий метаболический путь адеметионина – аминопропилирование (синтез полиаминов) – реализуется через его декарбоксилирование адеметионин-декарбоксилазой с последующим переносом аминопропильной группы на путресцин с образованием спермидина и далее спермина. Эти полиамины являются ключевыми регуляторами клеточного роста, дифференцировки и апоптоза: они стабилизируют структуру ДНК и РНК, модулируют ионные каналы и участвуют в процессах регенерации тканей [5, 14]. В контексте заболеваний печени путь аминопропилирования обеспечивает субстрат для регенерации гепатоцитов, что особенно актуально при хронических повреждениях и циррозе. Вместе с тем 5'-метилтиоаденозин (МТА), образующийся как побочный продукт синтеза полиаминов, обладает собственной противовоспалительной и антифибротической активностью [14, 15].

Мультитаргетное действие как основа широкого клинического применения

Три описанных метаболических пути обеспечивают четыре основных фармакологических эффекта адеметионина, релевантных для гепатологии:

- 1) антихолестатический эффект – восстановление текучести мембран гепатоцитов и улучшение транспорта желчных кислот, что связывают с нормализацией SAMe-зависимого синтеза фосфатидилхолина [5, 6, 16];
- 2) антиоксидантный/цитопротективный эффект – восполнение пула глутатиона, ослабление оксидативного стресса и снижение продукции провоспалительных цитокинов [9, 13, 17];
- 3) мембранопротективный эффект – нормализация состава мембранных фосфолипидов и восстановление структурно-функциональной целостности клеточных мембран [5, 6];
- 4) регенераторный/антифибротический эффект – обеспечение синтеза полиаминов, необходимых для клеточного роста и регенерации, а также образование МТА, обладающего противовоспалительными и антифибротическими свойствами [5, 14, 15].

Являясь естественным метаболитом, адеметионин занимает центральное положение в метаболизме гепатоцита, участвуя в реакциях трансметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования. Эти три метаболических пути обеспечивают синтез фосфолипидов клеточных мембран, главного внутриклеточного антиоксиданта глутатиона и полиаминов, необходимых для регенерации [5, 6]. Именно этот

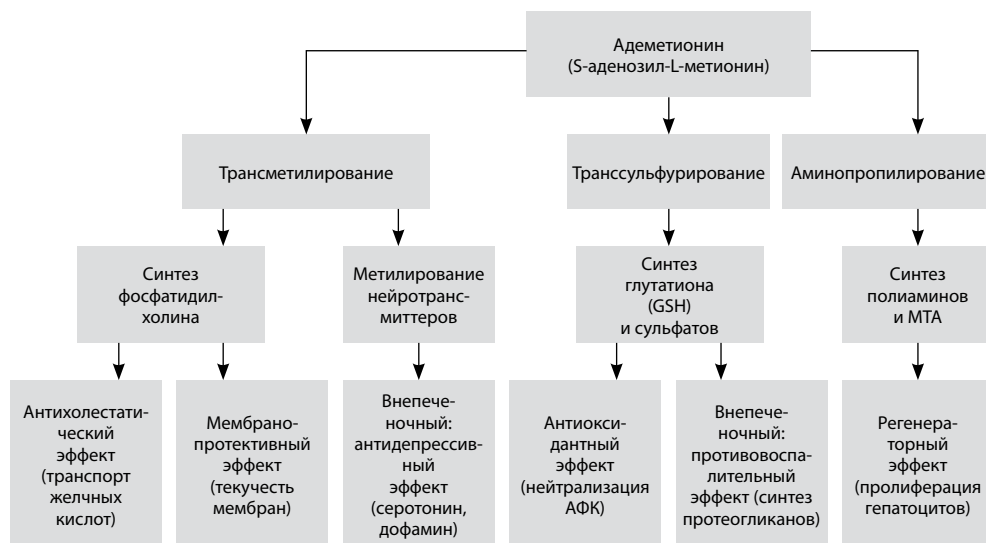
мультицелестаргетный (плейотропный) механизм действия может объяснять эффективность адеметионина при патологии различного генеза. Таким образом, адеметионин является не столько классическим гепатопротектором, воздействующим на одну мишень, сколько метаболическим корректором, восстанавливающим фундаментальные биохимические процессы клетки (см. рисунок). Это создает предпосылки для клинической эффективности при патологии различной этиологии, что отражено в широком представительстве адеметионина в клиническом протоколе [4].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ: ГЕПАТОЦЕНТРИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ С НАИБОЛЬШЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗОЙ

Далее рассматриваются основные нозологии, при которых накоплена наибольшая доказательная база по клиническому применению адеметионина с целью коррекции морфофункционального состояния печени – от наиболее убедительной к менее изученной (табл. 1).

Внутрипеченочный холестаз

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – наиболее частое заболевание печени, специфичное для беременности, которое обычно проявляется кожным зудом и повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови, как правило, в III триместре [18]. Патогенетическое обоснование применения адеметионина при ВХБ связано с его способностью восстанавливать текучесть мембран гепатоцитов



Связь метаболических путей адеметионина с его фармакологическими эффектами при заболеваниях печени: АФК – активные формы кислорода; MTA – 5'-метилтиоаденозин
The relationship between the metabolic pathways of ademetionine and its pharmacological effects in liver diseases: ROS – reactive oxygen species; MTA – 5'-methylthioadenosine

Таблица 1

Дифференцированная оценка доказательной базы применения адеметионина при различных заболеваниях печени

Table 1

Differentiated assessment of the evidence base for the use of ademetionine in various liver diseases

Нозология	Патогенетическое обоснование	Основные типы клинических данных	Ключевые особенности интерпретации
Внутрипеченочный холестаз беременных	Антихолестатический эффект, восстановление текучести мембран гепатоцитов, улучшение транспорта желчных кислот	Рандомизированные клинические исследования, систематические обзоры, метаанализы	Наиболее последовательно подтверждены уменьшение зуда и улучшение биохимических показателей; данные по акушерским исходам менее однородны
Алкогольная болезнь печени / алкогольный цирроз	Дефицит SAdMe, оксидативный стресс, нарушение метилирования и транссульфурирования	Экспериментальные исследования, одно ключевое РКИ, систематические обзоры, клинические рекомендации	Клинические данные наиболее значимы для отдельных подгрупп пациентов с циррозом; интерпретация должна учитывать отсутствие единообразия по жестким конечным точкам
Лекарственное поражение печени	Восполнение глутатиона, антиоксидантный и мембранопротективный эффекты	Наблюдательные исследования, отдельные клинические наблюдения и их обзоры	Доказательная база представлена преимущественно нерандомизированными исследованиями и требует дальнейшего расширения
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	Влияние на синтез фосфатидилхолина, липидный обмен, оксидативный стресс и дефицит SAdMe	Экспериментальные исследования, открытые клинические исследования, обзоры	Наиболее последовательно показано улучшение биохимических показателей; значение для гистологических и долгосрочных исходов требует дальнейшего изучения
Хронический гепатит С	Модуляция интерферонового сигналинга, влияние на метаболизм SAdMe и глутатиона	Клинические исследования эпохи интерферонсодержащих схем	Имеет преимущественно историческое значение; прямое перенесение этих данных на современную безинтерфероновую терапию ограничено
Цирроз печени и печеночная энцефалопатия	Глубокие нарушения метаболизма SAdMe, глутатиона, детоксикационных и нейрометаболических путей	Патогенетические и экспериментальные данные, отдельные клинические исследования	Адеметионин целесообразно рассматривать прежде всего как компонент метаболической поддержки в составе комплексной терапии

Примечание: РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

и улучшать экскрецию желчных кислот за счет влияния на транспортные системы желчеобразования [10, 16]. По данным обзора доказательств Hardy и соавт. (2003), адеметионин по сравнению с плацебо статистически значимо уменьшал выраженность кожного зуда и снижал уровень общего билирубина [19]. Метаанализ Zhang и соавт. (2016), объединивший 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=867), подтвердил преимущество комбинированной терапии адеметионином и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) над монотерапией обоими препаратами в отношении снижения уровня общих желчных кислот, трансаминаз и общего билирубина [20].

Влияние адеметионина на акушерские и перинатальные исходы при применении по этому показанию представляется перспективным, однако доказательная

база в этой части остается более ограниченной, чем для симптоматических и биохимических эффектов. В частности, в метаанализе Zhang и соавт. (2016) на фоне комбинированной терапии была показана статистически значимо меньшая частота преждевременных родов, однако этот вывод основан на объединении разнородных РКИ, различавшихся по дизайну, схемам лечения и оцениваемым конечным точкам [20]. Поэтому возможное благоприятное влияние адеметионина на акушерские исходы следует интерпретировать с осторожностью, рассматривая его прежде всего как препарат с наибольшей доказанностью в отношении уменьшения зуда и улучшения биохимических маркеров холестаза [19, 20].

Клинические данные по применению адеметионина при ВХБ согласуются с представлением о его более широком антихолестатическом потенциале. Систематический обзор и метаанализ клинических исследований показали, что у пациентов с внутриспеченочным холестазом на фоне хронических заболеваний печени адеметионин способствует уменьшению выраженности симптомов холестаза и улучшению ряда биохимических показателей, причем в ранние сроки (первые недели) терапии [21].

Алкогольное поражение печени

АБП – одна из ведущих причин гепатита, цирроза и смертности от заболеваний печени в мире. Патогенез АБП тесно связан с метаболизмом адеметионина: хроническое употребление алкоголя ингибирует активность MAT1A, снижает уровень адеметионина и глутатиона в печени и активирует оксидативный стресс, что подтверждено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [5, 22, 23]. В экспериментальных моделях на животных (бабуины, крысы) экзогенное введение адеметионина предотвращало алкоголь-индуцированное повреждение печени, нормализовало уровень глутатиона и уменьшало стеатоз и фиброз [23]. Lieber и соавт. в длительном эксперименте на бабуинах продемонстрировали, что адеметионин снижает риск прогрессирования в цирроз при хроническом потреблении алкоголя [24].

Ключевым клиническим исследованием по данной проблеме является многоцентровое РКИ Mato и соавт. (1999), включившее 123 пациентов с алкогольным циррозом печени (классы А, В и С по Чайлду – Пью), которые получали адеметионин 1200 мг/сут перорально или плацебо в течение 2 лет. Хотя в общей когорте различия в общей смертности и потребности в трансплантации не достигли статистической значимости ($p=0,077$), после исключения пациентов с тяжелым (класс С) циррозом было выявлено статистически значимое снижение смертности / потребности в трансплантации в группе адеметионина (12% против 29%, $p=0,025$) [25]. Этот результат, наряду с патогенетическим обоснованием (восстановление внутриспеченочного пула SAMe, антиоксидантное и антихолестатическое действие), может служить основанием для назначения адеметионина в составе комплексной терапии АБП, особенно при наличии холестаза и признаков печеночно-клеточной недостаточности. Включение адеметионина в белорусский клинический протокол при хроническом гепатите (в том числе алкогольном) согласуется с этими данными [4].

Лекарственные поражения печени

ЛПП представляют собой серьезную клиническую проблему, включающую широкий спектр проявлений – от бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Центральную роль в патогенезе ЛПП

играют оксидативный стресс, истощение запасов глутатиона, образование реактивных метаболитов и нарушение экскреции желчных кислот [3, 26]. Адеметионин, восполняя пул глутатиона и стимулируя детоксикацию, является патогенетически обоснованным средством терапии ЛПП [27]. Это нашло отражение в актуальном белорусском клиническом протоколе, где адеметионин включен в схемы лечения при всех фенотипах ЛПП: холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном [4].

Клиническое применение адеметионина при лекарственно-индуцированном холестазе, связанном с применением эстрогенов, тауролитохолата, хлорпромазина и других агентов, было описано еще в 1990 году [28]. Перламутров и соавт. провели многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 105 пациентов с ЛПП с холестазом, вызванным иммуносупрессантами. Результаты показали, что после лечения адеметионином уровни трансаминаз, общего билирубина, ЩФ и ГГТ значительно снизились, а выраженность симптомов внутрипеченочного холестаза, таких как зуд, усталость и желтуха, значимо уменьшилась [29]. Имеется ряд работ наблюдательного дизайна, свидетельствующих о положительных клинико-лабораторных эффектах адеметионина у пациентов с поражением печени, вызванным противораковой химиотерапией [30, 31].

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

Наряду с токсическими поражениями, SAME изучается при МАЖБП (ранее – неалкогольная жировая болезнь печени), которая является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире [2]. Патогенез МАЖБП включает нарушение метилирования фосфолипидов, приводящее к дефициту фосфатидилхолина и стеатозу, а также оксидативный стресс и провоспалительную активацию [2, 34]. Экспериментальные исследования показали, что нокаут гена MAT1A у мышей приводит к спонтанному развитию стеатогепатита и в конечном счете гепатоцеллюлярной карциномы, что подтверждает критическую роль адеметионина в поддержании гомеостаза печеночного метаболизма [12]. Экзогенное введение адеметионина уменьшает стеатоз и оксидативный стресс в моделях МАЖБП на животных [32]. В открытом многоцентровом исследовании 250 пациентов с МАЖБП Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013) продемонстрировали, что прием адеметионина внутрь в дозе 1200 мг/сут в течение 6 месяцев статистически значимо снижал уровни трансаминаз и общего билирубина по сравнению с исходными значениями [33]. Адеметионин представляет собой перспективный терапевтический подход при МАЖБП благодаря воздействию на оба ключевых звена – нарушенный липидный метаболизм и оксидативный стресс. Он улучшает биохимические показатели печени при МАЖБП, однако необходимы крупные РКИ с оценкой влияния адеметионина на гистологические конечные точки (фиброз, воспаление) [34].

Хронические гепатиты

Роль адеметионина при вирусных гепатитах была изучена в контексте адъювантной терапии, прежде всего при хроническом гепатите С (ХГС). Патогенетическое обоснование включает: снижение уровня адеметионина и глутатиона у пациентов с ХГС, оксидативный стресс, индуцированный вирусом ХГС, а также способность адеметионина усиливать противовирусный ответ через модуляцию интерферонового сигналинга [35]. Применение адеметионина при ХГС изучалось преимущественно

в эпоху интерферонсодержащих схем и в настоящее время представляет главным образом исторический интерес. Было показано, что у части пациентов с недостаточным ответом на интерферон адеметионин мог улучшать ранний вирусологический ответ, вероятно, за счет модуляции интерферонзависимых сигнальных путей [35]. В целом с учетом внедрения высокоэффективных препаратов прямого противовирусного действия область применения адеметионина как адъюванта при лечении вирусных гепатитов утратила прежнюю актуальность. Вместе с тем адеметионин может сохранять роль в коррекции остаточных метаболических нарушений после элиминации вируса, поскольку достижение устойчивого вирусологического ответа не всегда означает полное восстановление печеночного метаболизма и может не устранять уже сформировавшиеся нарушения метилирования, антиоксидантной защиты и липидного обмена (так называемая метаболическая память повреждения) [36].

Включение адеметионина в белорусский клинический протокол в качестве неспецифической терапии при хроническом гепатите (п. 29) без уточнения этиологии согласуется с представлениями о его универсальном дефиците при данном патологическом процессе вирусной, алкогольной и иной токсической этиологии, а также связанном с МАЖБП [4].

Цирроз печени и печеночная энцефалопатия

Цирроз печени, представляющий собой конечную стадию прогрессирования хронических заболеваний печени, характеризуется глубокими нарушениями всех метаболических путей. Наблюдается снижение активности МАТ1А, истощение запасов глутатиона, нарушение синтеза фосфолипидов и полиаминов [5, 7]. Упомянутое выше исследование Mato и соавт. (1999) продемонстрировало, что длительная терапия адеметионином при алкогольном циррозе классов А и В по Чайлду – Пью снижает смертность / потребность в трансплантации печени [25].

ПЭ – одно из наиболее тяжелых осложнений цирроза – развивается вследствие нарушения детоксикации аммиака и других нейротоксинов. Традиционно основным патогенетическим фактором считался аммиак, однако, согласно современным представлениям, основное значение придается оси печень – мозг – комплексному дисметаболическому расстройству, включающему системное воспаление, оксидативный стресс, нарушение нейротрансмиссии и нейровоспаление [37]. В рамках данной концепции снижение детоксикационной функции печени сопровождается накоплением аммиака, желчных кислот и провоспалительных медиаторов, способных воздействовать на центральную нервную систему через гуморальные и нейрональные механизмы. При ПЭ повышение уровня аммиака и системное воспаление ассоциированы с дисфункцией астроцитов, оксидативным стрессом, церебральным отеком и активацией микроглии, что рассматривается как один из ключевых механизмов нейротоксичности [38]. Дополнительный интерес представляет роль эпигенетических механизмов в биологии астроцитов: показано, что ремоделирование метилома и активность DNMT3A определяют их функциональное состояние, хотя значение этих процессов именно при ПЭ и их возможная фармакологическая коррекция требуют дальнейшего изучения [39].

На сегодня адеметионин при ПЭ целесообразно рассматривать не как препарат базовой синдромспецифической терапии, а как компонент метаболической и гепатотропной поддержки у пациентов с декомпенсированным циррозом и печеночной

недостаточностью. В этом контексте адеметионин действует на нескольких уровнях: в печени восстанавливает детоксикационную функцию (синтез глутатиона), системно проявляет противовоспалительное свойство, в центральной нервной системе влияет на нейрохимические процессы, включая метаболизм моноаминовых нейромедиаторов, что рассматривается как одно из оснований его нейропсихотропных свойств [5, 6, 40]. В составе комплексной терапии он выступает как патогенетически обоснованное средство коррекции метаболической недостаточности печени [4].

■ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА

Мультитаргетный механизм действия адеметионина обуславливает его эффекты не только в печени, но и в других органах и системах. Изучение внепеченочных свойств адеметионина важно как для понимания его фармакологического профиля, так и для обоснования концепции «универсального метаболического корректора».

Антидепрессивные свойства адеметионина – наиболее изученный внепеченочный эффект. Адеметионин, являясь донором метильных групп, влияет на нейрохимические процессы в центральной нервной системе, включая метаболизм моноаминовых нейромедиаторов, что рассматривается как одно из оснований его нейропсихотропных эффектов [41]. У пациентов с большим депрессивным расстройством выявлены сниженные концентрации адеметионина в цереброспинальной жидкости [42]. Sarris и соавт. (2014) продемонстрировали, что адеметионин не уступает эсциталопраму в терапии большого депрессивного расстройства легкой и средней степени тяжести [43]. Более того, адеметионин показал эффективность как средство аугментации у пациентов с неполным ответом на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – добавление адеметионина к неэффективной терапии СИОЗС обеспечивало значительно лучший ответ по сравнению с плацебо [44]. Антидепрессивные эффекты SAMe представляют непосредственный интерес для гепатологии, поскольку депрессия и ПЭ часто сосуществуют у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и ухудшением качества жизни [45, 46]. Адеметионин, таким образом, способен одновременно воздействовать на печеночную и аффективную симптоматику, что делает его привлекательным выбором у данной категории пациентов.

Практически важным аспектом внепеченочных воздействий адеметионина является его потенциальная эффективность при остеоартрите – распространенном коморбидном состоянии. Адеметионин связывают с влиянием на метаболизм хрящевой ткани, включая стимуляцию синтеза протеогликанов; кроме того, ему приписывают противовоспалительные свойства [40]. Метаанализ РКИ, выполненный Soeken и соавт. (2002), показал, что адеметионин при остеоартрите может оказывать анальгезирующее влияние, сопоставимое с нестероидными противовоспалительными средствами, при потенциально лучшей переносимости [47]. Вместе с тем Кокрейновский обзор 2009 г. по остеоартриту коленного или тазобедренного сустава не позволил сделать окончательный вывод об эффективности и безопасности адеметионина из-за небольшого числа исследований, их малого размера выборок и невысокого методологического качества [48].

Экспериментальные исследования выявили потенциальные противоопухолевые свойства адеметионина. В моделях гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) адеметионин подавляет пролиферацию опухолевых клеток, индуцирует апоптоз и восстанавливает нормальный паттерн метилирования ДНК, нарушенный при канцерогенезе [11, 12]. Данные *in vitro* свидетельствуют о превентивном воздействии адеметионина при колоректальном раке, раке желудка и некоторых других опухолях [49]. Вместе с тем трансляция этих экспериментальных результатов в клиническую практику требует проведения масштабных исследований на людях.

■ СУЩЕСТВУЕТ ЛИ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР? КРИТЕРИИ, РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Критерии гепатопротектора впервые были сформулированы R. Preisig в 1970 году в работе, выражавшей скептическую позицию: автор утверждал, что ни одно средство не способно воздействовать на все механизмы печеночного повреждения, а сам термин несет скорее маркетинговую, нежели научную нагрузку [50]. Тем не менее термин «гепатопротектор» прочно вошел в клиническую практику, что свидетельствует о востребованности концепции, хотя единой классификации группы не предложено. Большинство препаратов данной группы действуют преимущественно на одно звено патогенеза: УДХК оказывает в основном антихолестатическое влияние; эссенциальные фосфолипиды действуют как мембранопротекторы; силимарин проявляет антиоксидантное свойство. Может ли один препарат обоснованно претендовать на роль «универсального гепатопротектора»? Полагаем, что это возможно для молекул, восполняющих дефицит субстратов, вовлеченных в базисные печеночные метаболические пути и тем самым оказывающих мультитаргетное (плейотропное) воздействие. В таком случае целесообразно сформулировать критерии, которым должен удовлетворять «универсальный гепатопротектор». Под «плейотропным» или «мультитаргетным» в данном контексте понимается наличие нескольких молекулярных механизмов действия, воздействующих на общие, а не нозологически специфичные звенья патогенеза; под «универсальным» – клинически подтвержденная эффективность при патологических состояниях различной этиологии, т. е. широта терапевтического охвата, логически вытекающая из мультитаргетности механизма. Важными лимитирующими факторами являются также профиль безопасности и возможность применения в различных условиях оказания медицинской помощи пациентам с различной степенью тяжести патологии печени. С учетом этих факторов предлагаются четыре основных критерия:

- 1) мультитаргетный (плейотропный) механизм действия – воздействие на несколько общих патогенетических звеньев повреждения печени (оксидативный стресс, холестаз, мембранное повреждение, нарушение регенерации) вне зависимости от этиологии. Это – патогенетическая и фармакологическая предпосылка универсальности;
- 2) клинически подтвержденная эффективность при различных нозологиях – наличие данных качественных клинических исследований при заболеваниях печени различного генеза. Это реализованная универсальность. Наличие РКИ и метаанализов, а также включение в национальные и международные клинические рекомендации являются показателями степени ее подтверждения;

- 3) благоприятный профиль безопасности при длительном применении – низкая частота нежелательных явлений, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий, возможность применения у особых контингентов пациентов (пожилых, коморбидных, при беременности). Без выполнения этого условия широкий нозологический охват практически нереализуем.
- 4) доступность лекарственных форм для парентерального и перорального применения. Позволяет проводить лечение как острых, так и хронических состояний любой степени тяжести, в том числе реализовывать ступенчатый подход (старт лечения с парентеральных форм с переходом на пероральный длительный прием).

Адеметионин можно рассматривать в качестве одного из наиболее обоснованных кандидатов на роль «универсального гепатопротектора», во многом соответствующего изложенным критериям. SAME является одновременно плеiotропным (три метаболических пути – четыре фармакологических эффекта, см. рисунок) и эффективным при различной патологии печени препаратом (табл. 2). Его универсальность определяется прежде всего тем, что это не синтетическая молекула, направленная на отдельную мишень, а эндогенный метаболит, восполнение дефицита которого восстанавливает целый каскад физиологических процессов. В этом смысле адеметионин ближе к концепции заместительной, нежели таргетной фармакотерапии [5, 6]. Вместе с тем универсальность не означает одинаковой эффективности при любом заболевании. Уровень

Таблица 2

Оценка соответствия адеметионина критериям «универсального гепатопротектора»

Table 2

Assessment of ademetionine's compliance with the criteria of a "universal hepatoprotector"

Критерий	Характер имеющихся данных	Степень соответствия
Мультитаргетный механизм действия	Биохимические и экспериментальные данные: три метаболических пути (трансметилирование, транссульфурирование, аминопропилирование) → четыре фармакологических эффекта	Полное: адеметионин воздействует на оксидативный стресс, холестаза, мембранное повреждение и регенерацию одновременно
Клинически подтвержденная эффективность при различных нозологиях	РКИ и метаанализы при ВХБ; РКИ и обзорные данные при АБП; наблюдательные исследования при ЛПП и МАЖБП; включение в клинический протокол Министерства здравоохранения Беларуси (2025)	Наиболее убедительно – при ВХБ; поддерживается наблюдательными данными при ЛПП; убедительный клинический сигнал – при АБП; предварительные данные – при МАЖБП и ПЭ
Благоприятный профиль безопасности	Более 30 лет клинического применения; систематические обзоры безопасности; данные при беременности	Нежелательные явления редки (дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, инсомния при вечернем приеме), без значимых лекарственных взаимодействий
Наличие лекарственных форм для парентерального и перорального применения	Зарегистрирован и представлен на фармацевтическом рынке в лекарственных формах «лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения» и «таблетка, покрытая оболочкой»	Полное. Целесообразно совершенствование пероральных лекарственных форм для улучшения биодоступности

Примечания: РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ВХБ – внутрипеченочный холестаз беременных; АБП – алкогольная болезнь печени; МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; ЛПП – лекарственное поражение печени; ПЭ – печеночная энцефалопатия.

Таблица 3
Клинические показания и схемы дозирования адеметионина согласно клиническому протоколу
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2025) [4]
Table 3
Clinical indications and dosage regimens for ademetionine according to the clinical protocol
of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (2025) [4]

Клиническая ситуация	Пункт протокола	Формулировка в протоколе	Режим дозирования адеметионина
Хронический гепатит	п. 29	«В качестве неспецифической терапии хронического гепатита назначается один из следующих ЛП или их комбинация»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800/1000 мг в сутки и (или) адеметионин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки длительно
Цирроз печени при холестазах	п. 66	«При холестазах назначаются УДХК... и (или) адеметионин...»	Адеметионин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки или (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800–1600 мг в сутки
Печеночная энцефалопатия	п. 71	«При лечении ПЭ назначаются...»	Адеметионин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 500–1500 мг или (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800–1600 мг в сутки
Лекарственное поражение печени, холестатический фенотип	п. 164	«При холестатическом фенотипе назначается один из следующих ЛП...»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800 (1000) мг в сутки и (или) (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки
Лекарственное поражение печени, гепатоцеллюлярный фенотип	п. 164	«При гепатоцеллюлярном фенотипе назначается один из следующих ЛП...»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800 (1000) мг в сутки и (или) (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки
Лекарственное поражение печени, смешанный фенотип	п. 164	«При смешанном фенотипе назначается силимарин... и один из следующих ЛП...»	Адеметионин (порошок для приготовления раствора 400 мг, 500 мг) внутривенно 800 (1000) мг в сутки и (или) (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) внутрь 1000 мг в сутки

Примечания: ЛП – лекарственный препарат; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

доказательности клинической значимости адеметионина варьирует от высокого (ВХБ) до предварительного (МАЖБП), что определяет дифференцированный подход к назначению и необходимость дальнейших исследований.

В табл. 3 приведены выдержки из клинического протокола Министерства здравоохранения Беларуси, определяющего актуальные показания для медицинского применения и схемы дозирования адеметионина.

■ ОГРАНИЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на имеющуюся доказательную базу, следует отметить ряд ограничений, характерных для исследований адеметионина:

- гетерогенность исследований. Существующие РКИ различаются по дозам (от 200 до 1600 мг/сут), путям введения (внутривенно, внутримышечно, перорально), длительности терапии (от 2 недель до 2 лет) и конечным точкам, что затрудняет проведение полноценного метаанализа;
- ограниченные размеры выборок. Многие ключевые РКИ включали менее 200 пациентов. Крупные многоцентровые РКИ по отдельным нозологиям (МАЗБП и цирроз) отсутствуют;
- вопросы биодоступности. Пероральная биодоступность адеметионина невысока вследствие выраженного эффекта первого прохождения и быстрого печеночного метаболизма [51]. Совершенствование пероральных лекарственных форм может улучшить биодоступность. В настоящее время оптимальным режимом применения является ступенчатая терапия, начинать курс лечения целесообразно с парентеральных форм;
- необходимость долгосрочных данных с твердыми конечными точками. Долгосрочные исследования (>2 лет) с жесткими конечными точками (смертность, трансплантация, прогрессирование фиброза) ограничены. Исследование Мато и соавт. (1999) остается единственным крупным РКИ с оценкой влияния на смертность [25].

Можно выделить ряд перспективных направлений дальнейшего клинического изучения адеметионина. Прежде всего пандемия ожирения и метаболического синдрома диктует необходимость проведения крупных РКИ адеметионина при МАЗБП с гистологическими конечными точками (разрешение стеатогепатита, регрессия фиброза). Представляет интерес оценка онкопротективного потенциала адеметионина в клинических условиях, прежде всего по профилактике ГЦК у пациентов с циррозом. Востребовано изучение комбинированных схем применения (адеметионин + другие гепатопротекторы и/или препараты иного действия) при различных клинических состояниях, в том числе распространенных коморбидных (остеоартрит). Учитывая неудовлетворенную клиническую потребность, целесообразно дальнейшее изучение нейропротективных эффектов адеметионина при нейродегенеративных заболеваниях и коморбидной депрессии у пациентов с заболеваниями печени. Наконец, актуальной является разработка новых пероральных лекарственных форм адеметионина с улучшенной биодоступностью.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) занимает особое положение среди гепатопротективных средств. За прошедшие более чем 50 лет со времени публикации Preisig была не только охарактеризована биохимия этого вещества, но и накоплена значительная доказательная база его клинической эффективности. Являясь эндогенным метаболитом, расположенным на перекрестке трех ключевых биохимических путей: трансметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования, адеметионин оказывает комплексное антихолестатическое, антиоксидантное, мембранопротективное и регенераторное воздействие. Данный мультитаргетный механизм является не теоретической конструкцией, а хорошо документированным биохимическим фактом, подтвержденным десятилетиями фундаментальных исследований.

Клиническая доказательная база адеметионина охватывает широкий спектр заболеваний печени: наиболее убедительные данные получены при внутрипеченочном холестазах; значительный объем доказательств накоплен при алкогольной болезни печени; ограниченный, но увеличивающийся – при МАЖБП и ПЭ. Внепеченочные свойства, прежде всего антидепрессивное, дополнительно расширяют клинический профиль молекулы. Включение адеметионина в новый клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2025) при четырех различных клинических ситуациях (хронический гепатит, цирроз с холестазом, ПЭ, ЛПП) представляется патогенетически и клинически обоснованным и соответствует обсуждаемой в обзоре совокупности данных.

Мы полагаем, что концепция «универсального гепатопротектора» – не абстрактная идея, а логическое следствие уникального места печени в организме как его биохимической лаборатории. При этом препарат, восполняющий дефицит центрального метаболита клетки, по определению способен оказывать положительное воздействие при различных заболеваниях, сопровождающихся его дефицитом. Вместе с тем степень доказательности и ожидаемый эффект могут различаться при разных нозологиях, что требует дифференцированного подхода к назначению.

С позиций заместительной метаболической терапии ключевым практическим вопросом остается оптимальный режим дозирования и сроки применения адеметионина. Дальнейшее развитие доказательной базы при МАЖБП, ПЭ, по оценке онкопротективного потенциала, оптимизации режимов дозирования и лекарственных форм позволит уточнить место адеметионина в клинических алгоритмах и, возможно, расширить спектр его показаний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Belarus health country profile. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2024 [cited 2026 May 23]. Available at: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/belarus?language=134>
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
3. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):224. DOI: 10.3390/ijms17020224
4. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with liver diseases" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2025 No. 185). Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/gastroenterologiya.php>
5. Baden KER, McClain H, Craig E, et al. S-Adenosylmethionine (SAMe) for liver health: a systematic review. *Nutrients*. 2024;16(21):3668. DOI: 10.3390/nu16213668
6. Silivonchik NN, Adamenko EI, Bogush LS. Ademetionine: physiological effects and use in the treatment of liver diseases. *Medical news*. 2017; 2:32–38.
7. Li Z, Wang F, Zheng S, et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Dec 4;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
8. Cano A, Buqué X, Martínez-Uña M, et al. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic VLDL assembly in mice. *Hepatology*. 2011;54(6):1975–1986. DOI: 10.1002/hep.24607
9. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–1109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
10. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–215. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-A
11. Martínez-Chantar ML, Vázquez-Chantada M, Ariz U, et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology*. 2008;47(4):1191–1199. DOI: 10.1002/hep.22159
12. Lu SC, Ramani K, Ou X, et al. S-adenosylmethionine in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model. *Hepatology*. 2009;50(2):462–471. DOI: 10.1002/hep.22990
13. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1183S–1187S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1183S
14. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1177S–1182S.

15. Avila MA, García-Trevijano ER, Lu SC, et al. Methylthioadenosine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(11):2125–2130. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.11.016
16. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S25–S37. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023
17. Cederbaum AI. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2010;16(11):1366–1376. DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1366
18. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346
19. Hardy ML, Coulter I, Morton SC, et al. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003;(64):1–3.
20. Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8):e38558. DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558>
21. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2020;12(2):46–63.
22. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *J Hepatol.* 1999;30(6):1155–1159. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80278-2
23. Lieber CS, Casini A, DeCarli LM, et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. *Hepatology.* 1990;11(2):165–172. DOI: 10.1002/hep.1840110203
24. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol.* 2002;27(3):173–177. DOI: 10.1016/s0741-8329(02)00230-6
25. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–1089. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80263-0
26. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10(8):1018–1023. DOI: 10.1002/lt.20204
27. Li M, Luo Q, Tao Y, et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review. *Front. Pharmacol.* 2022;12:806249. DOI: 10.3389/fphar.2021.806249
28. Almasio P, Bortolini M, Pagliaro L, et al. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs.* 1990;40(Suppl. 3):111–123. DOI: 10.2165/00003495-19900403-00011
29. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *IJPSR.* 2014;5:5163–5169. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
30. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;130:70–77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
31. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):135–139.
32. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of trans-methylation of methionine. *Clin Sci.* 2011;121(4):179–189. DOI: 10.1042/CS20110060
33. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Assoc Physicians India.* 2013; 111(12):556–9.
34. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment, and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015;240(6):809–20. DOI: 10.1177/1535370215579161
35. Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology.* 2011;140(3):830–839. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.010
36. Debes JD, Becares N, Prieto M, et al. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2021;74(4):952–963. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.040
37. Matsubara Y, Kiyohara H, Teratani T, et al. Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. *Neuropharmacology.* 2022;205:108915. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108915
38. Jaeger V, DeMorrow S, McMillin M. The direct contribution of astrocytes and microglia to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(4):352–361. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00025
39. Kremer LPM, Cerrizuela S, El-Sammak H, et al. DNA methylation controls stemness of astrocytes in health and ischaemia. *Nature.* 2024;634(8033):415–423. DOI: 10.1038/s41586-024-07898-9
40. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1151S–1157S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1151S
41. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs.* 1994;48(2):137–152. DOI: 10.2165/00003495-199448020-00002
42. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(12):1096–1098. DOI: 10.1136/jnnp.53.12.1096
43. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. S-adenosylmethionine (SAME) versus escitalopram and placebo in major depressive disorder: efficacy and effects of histamine and carnitine as moderators. *J Affect Disord.* 2014;164:76–81. DOI: 10.1016/j.jad.2014.03.041
44. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu L, et al. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):942–948. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09081198
45. Kronsten VT, Shawcross DL. Hepatic encephalopathy and depression in chronic liver disease: is the common link systemic inflammation? *Med Hypotheses.* 2022;158:110741. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110741
46. Nelligan JA, Loftus EV Jr, Jain A, et al. History of depression is associated with higher prevalence of hepatic encephalopathy in patients with advanced liver disease. *Am J Med.* 2024;137(9):872–879.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.04.036
47. Soeken KL, Lee WL, Bausell RB, et al. Safety and efficacy of S-adenosylmethionine (SAME) for osteoarthritis. *J Fam Pract.* 2002;51(5):425–430.
48. Rutjes AW, Nuesch E, Reichenbach S, et al. S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007321. DOI: 10.1002/14651858.CD007321.pub2
49. Pascale RM, Simile MM, De Miglio MR, et al. Chemoprevention of hepatocarcinogenesis: S-adenosyl-L-methionine. *Alcohol.* 2002;27(3):193–198.
50. Preisig R. Was soll man von einem Lebertherapeutikum erwarten? *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1970;59(24):835–845.
51. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1515–42. DOI: 10.1152/physrev.00047.2011