

# Неалкогольная жировая болезнь печени и нарушение когнитивных функций

Е.В. Онучина<sup>✉1</sup>, Б.Б. Дамбаева<sup>1</sup>, А.Г. Глазунова<sup>2</sup>, А.Х. Михайлова<sup>3</sup>, Е.М. Воробьева<sup>3</sup>, Е.И. Сошина<sup>4</sup>, Н.В. Ефременко<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Иркутская медико-санитарная часть №2», Иркутск, Россия;

<sup>3</sup>Клиника «Эксперт», Иркутск, Россия;

<sup>4</sup>Клиника «Сибирское здоровье», Иркутск, Россия;

<sup>5</sup>ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №8», Иркутск, Россия

## Аннотация

**Цель.** В рамках проспективного наблюдательного открытого несравнительного исследования в реальной клинической практике на фоне достигнутой модификации образа жизни (ОЖ) оценить эффективность перорального приема оригинального адеметионина (препарата Гептрал) в дозе 1500 мг/сут у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и когнитивными нарушениями.

**Материалы и методы.** С применением рутинных методов обследованы 30 пациентов с НАЖБП и когнитивными нарушениями. НАЖБП диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Все больные соответствовали критериям метаболически ассоциированной ЖБП. Когнитивные функции определяли, применяя Монреальскую шкалу когнитивной оценки. После отбора пациентам рекомендовали модификацию питания и физической активности в комбинации с пероральным приемом оригинального адеметионина в дозе 1500 мг/сут. Длительность исследования составила 6 мес.

**Результаты.** Пероральный прием оригинального адеметионина в течение 6 мес на фоне модификации ОЖ улучшил когнитивные функции с увеличением балла Монреальской шкалы когнитивной оценки с 19,1 (16,3–20,1) до 27,6 (25,1–29,0);  $p=0,001$ . Кроме того, в ходе исследования установлено снижение выраженности стеатоза по показателям индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) и количественного ультразвукового исследования. Дополнительно выявлено снижение баллов по шкале оценки усталости FAS (Fatigue Assessment Scale) с 34 [25–39] до 19 [16–27];  $p=0,000002$ , а также 10-летнего фатального и нефатального сердечно-сосудистого риска по шкале оценки сердечно-сосудистого риска SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) с 34 [15–44] до 9 [7–13];  $p=0,000002$ .

**Заключение.** Оригинальный адеметионин как мультитаргетный препарат при НАЖБП может быть полезен в отношении улучшения когнитивных функций, роста приверженности к модификации ОЖ, повышения качества и продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, когнитивные нарушения, адеметионин

**Для цитирования:** Онучина Е.В., Дамбаева Б.Б., Глазунова А.Г., Михайлова А.Х., Воробьева Е.М., Сошина Е.И., Ефременко Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и нарушение когнитивных функций. Терапевтический архив. 2024;96(12):1198–1205.

DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203104

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Когнитивные расстройства – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, праксиса, гнозиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и образовательными уровнями вследствие заболеваний головного мозга (ГМ) и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности. Когнитивные расстройства – это группа состояний, возникающих при различных неврологических, соматических

и психических заболеваниях [1]. Проблема дементных когнитивных нарушений (КН) становится актуальной у людей, начиная с предпенсионного возраста. В России у лиц 55–64 лет частота КН достигает 36,8–44,8% [2]. Заболеваемость и распространенность дементных КН резко возросли в последние десятилетия [3]. Среди причинных факторов, включая их эпидемический рост, следует назвать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) / метаболически ассоциированную ЖБП (МАЖБП) [4].

Среди пациентов с НАЖБП, средний возраст которых составил 50,4 года (SD 14,4), обнаружены изменения ин-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Онучина Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: elonu@mail.ru

Дамбаева Баирма Баировна – ассистент каф. терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Глазунова Анна Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог ОГБУЗ «Иркутская МСЧ №2»

Михайлова Аюна Хабинична – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог Клиники «Эксперт»

Воробьева Елена Михайловна – врач-терапевт Клиники «Эксперт»

Сошина Елена Игоревна – врач-терапевт Клиники «Сибирское здоровье»

Ефременко Наталья Владимировна – врач-гастроэнтеролог ОГБУЗ «Иркутская ГКБ №8»

<sup>✉</sup>Elena V. Onuchina. E-mail: elonu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1954-6639

Bairma B. Dambaeva. ORCID: 0009-0008-7667-6548

Anna G. Glazunova

Ayuna Kh. Mikhailova

Elena M. Vorobyova

Elena I. Soshina

Natalya V. Efremenko

## Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment

Elena V. Onuchina<sup>✉1</sup>, Bairma B. Dambaeva<sup>1</sup>, Anna G. Glazunova<sup>2</sup>, Ayuna Kh. Mikhailova<sup>3</sup>, Elena M. Vorobyova<sup>3</sup>, Elena I. Soshina<sup>4</sup>, Natalya V. Efremenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;

<sup>2</sup>Irkutsk Medical and Sanitary Unit №2, Irkutsk, Russia;

<sup>3</sup>Clinic “Expert”, Irkutsk, Russia;

<sup>4</sup>Clinic “Siberian Health”, Irkutsk, Russia;

<sup>5</sup>Irkutsk City Clinical Hospital №8, Irkutsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of oral administration of the original ademetonine (Geptral) at a dose of 1500 mg/s in patients with NAFLD at the steatosis stage and cognitive impairment within the framework of a prospective observational open non-comparative study in real clinical practice against the background of achieved lifestyle modification.

**Materials and methods.** Thirty patients with NAFLD and cognitive impairment were examined using routine methods examination. NAFLD was diagnosed in accordance with the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients met the criteria for MAFLD. Cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale. After selection, patients were recommended dietary and physical activity modification in combination with oral administration of the original ademetonine at a dose of 1500 mg/day. The duration of the study was 6 months.

**Results.** Oral administration of the original ademetonine for 6 months against the background of lifestyle modification improved cognitive functions with an increase in the Montreal Cognitive Assessment Scale score from 19.1 (16.3–20.1) to 27.6 (25.1–29.0;  $p=0.001$ ). In addition, the study found a decrease in the severity of steatosis according to the FLI index and quantitative ultrasound. Additionally, a decrease in the Fatigue Assessment Scale (FAS) scores from 34 [25–39] to 19 [16–27];  $p=0.000002$ , and 10-year fatal and non-fatal cardiovascular risk according to the SCORE2 scale from 34 [15–44] to 9 [7–13];  $p=0.000002$ , was revealed.

**Conclusion.** The original ademetonine as a multitarget drug for NAFLD may be useful in terms of improving cognitive functions, increasing adherence to lifestyle modification, and improving its quality and duration.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, cognitive impairment, S-adenosylmethionine

**For citation:** Onuchina EV, Dambaeva BB, Glazunova AG, Mikhailova AKh, Vorobyova EM, Soshina EI, Efremenko NV. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive impairment. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1198–1205. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203104

декса когнитивных изменений (Cognitive Change Index) у 41%, Монреальской шкалы когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) – у 32%, теста на ингибиторный контроль и внимание Фланкера (Flanker Inhibitory Control и Attention Test) – у 24%, 8-пунктового интервью для дифференциации старения и деменции (Eight-Item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia Questionnaire) – у 13%, минимального теста на печеночную энцефалопатию (Minimal Hepatic Encephalopathy Test) – у 12% [5].

В проспективном продольном когортном исследовании среди 30 239 взрослых в возрасте  $\geq 45$  лет за 3,4 года наблюдения с использованием 4 вариантов тестов выявили 495 новых случаев КН. Из них в 219 диагностировали НАЖБП. НАЖБП ассоциировалась с относительным риском 2,01 (95% доверительный интервал 1,42–2,85) возникновения КН. Связь была наибольшей у лиц в возрасте до 65 лет, при этом относительный риск достигал 2,95 (95% доверительный интервал 1,05–8,34) с поправкой на сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска [6].

Систематический обзор (СО) 11 исследований с участием 7978 больных НАЖБП установил нарушение когнитивных функций в 3 областях: «общее познание», «умственная скорость, внимание и психомоторная скорость», «идеи, абстракция, образное творчество и умственная гибкость» [7].

В выводах другого СО 29 исследований главными областями когнитивного дисфункционирования при НАЖБП определены нарушения процессов, связанных со способностью начинать и поддерживать изменения образа жизни (ОЖ) [8].

К ключевым механизмам когнитивных дисфункций при НАЖБП относят нейродегенерацию, нейровоспаление, оксидативный стресс (ОС) и изменение уровня нейротрансмиттеров. Часть механизмов может быть усугублена коморбидными состояниями, ассоциированными с ожирением,

инсулинорезистентностью, сосудистыми нарушениями и синдромом обструктивного апноэ сна [9].

Z. Mao и соавт. (2024 г.), изучавшие причинно-следственное влияние НАЖБП на кортикальную структуру с помощью bidirectional two-sample mendelian randomization analysis, на основе анализа генетических данных 778 614 европейцев из 4 исследований НАЖБП, сканов магнитно-резонансной томографии брюшной полости 32 860 участников UK Biobank и данных консорциума ENIGMA, включающего 51 665 пациентов, выделили потенциальные ассоциации при глобальном взвешивании, связывающие НАЖБП с уменьшением площади поверхности parahippocampal gyrus и уменьшением толщины кортикальной ткани в caudal middle frontal, cuneus, lingual и parstriangularis regions. Согласно многофакторному анализу влияние НАЖБП на TH lingual и parstriangularis regions не зависело от индекса массы тела (ИМТ), гиперлипидемии и сахарного диабета (СД) [10].

P. Yilmaz и соавт. (2023 г.) в рамках популяционного Роттердамского исследования у 3493 лиц с фенотипами МАЖБП/НАЖБП средним возрастом  $69 \pm 9$  лет, из них 56% женщин, не страдавших деменцией и не перенесших инсульт, оценили сывороточные и визуальные показатели печени (путем проведения трансабдоминального ультразвукового исследования – ТА УЗИ, УЗИ эластографии), с помощью магнитно-резонансной томографии ГМ – маркеры визуализации заболеваний мелких сосудов ГМ, нейродегенерации, мозговой кровотока (CBF) и перфузию мозга (BP). Стеатоз печени (СП), фиброз печени (ФП), повышенный уровень  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови были самостоятельно ассоциированы со структурными и гемодинамическими изменениями ГМ [11].

K. Shu и соавт. (2023 г.) определили нейронную активность мозга и функциональную сеть связей у пациентов

мужского пола с НАЖБП доцирротических стадий. По сравнению с контролем у пациентов с НАЖБП наблюдали повышенную региональную однородность (ReHo) в opercular part of the right inferior frontal gyrus (IFGoperc), сниженную региональную однородность в right middle frontal gyrus (MFG) и left superior parietal gyrus (SPG), а также повышенную функциональную связность между этими регионами (right IFGoperc, right MFG, left SPG) и узлами сети режима по умолчанию (nodes of the default mode network, DMN), такими как left supramarginal, left median cingulate и paracingulate gyri, left precuneus, orbital part of left medial frontal gyrus и bilateral posterior cingulate gyrus. Кроме того, обнаружены значительные положительные корреляции между результатами теста на рисование часов у пациентов с НАЖБП и измененной ReHo в префронтальной коре (right IFGoperc и right MFG) [12].

K. Kjærgaard и соавт. (2024 г.) представили экспериментальное доказательство участия системного и нейровоспаления в когнитивной дисфункции при МАЖБП. Так, 20 самцов крыс Sprague Dawley рандомизировали на диету с высоким содержанием жиров/холестерина (HFHC) и стандартную диету. 16-недельная диета HFHC инициировала МАЖБП с обширным стеатозом и дольковым воспалением без ФП, с последовательным увеличением уровня системных провоспалительных цитокинов. В префронтальной коре ГМ наблюдали 19% увеличение активации микроглии, подтвержденное иммуногистохимией Iba1 ( $p=0,03$ ) и автордиографией 3H-PK11195 ( $p<0,01$ ). Синаптическая плотность, оцененная автордиографией 3H-UCB-J, была снижена до 92% ( $p<0,01$ ). Животные с МАЖБП проявили нарушение памяти на ранее встречаемые объекты в тесте распознавания новых объектов ( $p=0,047$ ) и депрессивное поведение, о чем свидетельствовали увеличение времени неподвижности ( $p<0,01$ ) и сокращение времени плавания ( $p=0,03$ ) в тесте принудительного плавания. Авторы резюмировали, что экспериментальная нефибротическая МАЖБП характеризуется КН, связанными с воспалительными процессами не только в печени, но и в нервной системе [13].

Исследование R. Custodio и соавт. (2023 г.) было направлено на выявление влияния МАЖБП на гистологию мозга, уровень нейротрансмиттеров и когнитивные функции. Мышей, которых в течение 48 нед кормили стандартной (SD) или западной (WD) диетой, оценивали с помощью поведенческих тестов, после чего их умерщвляли и проводили анализ оси «печень – мозг», включая гистопатологию, иммуногистохимию и биохимические анализы. Морфологический анализ печени показал признаки накопления липидных капель, воспаление и фиброз у мышей, получавших WD, сопровождавшиеся повышением активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ), увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-10 и 12) в плазме крови. Астроглиоз и микроглиоз в гиппокампе мозга мышей WD указывали на нейровоспаление. Анализ уровня нейротрансмиттеров и модуляторов, включая дофамин, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, глутамат и ацетилхолин, показал региональную дисрегуляцию в мозге мышей, получавших WD. WD неселективно увеличивала уровни нейротрансмиттеров/модуляторов в коре (кроме ацетилхолина) и одновременно снижала уровни дофамина в гиппокампе и полосатом теле. Дофамин является как возбуждающим, так и ингибирующим нейротрансмиттером и нейромодулятором, участвующим в системах обучения, познания и мотивации/вознаграждения. При дефиците

дофамина в указанных областях сообщается о медленных, нескоординированных движениях и нарушении познания. У мышей, получавших WD, было снижено внимание, а также наблюдались нарушения двигательной активности и равновесия, повышенная тревожность и стереотипное поведение реакции подергивания головы [14].

Хронические заболевания печени, включая НАЖБП, тесно связаны с глубокими изменениями в метаболизме метионина и глутатиона [15].

S-аденозилметионин (SAdMe) представляет собой плейотропный эндогенный метаболит, действующий как косубстрат в реакциях трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования [16]. Известно, что функциями эндогенного адеметионина в условиях избыточного накопления жирных кислот в гепатоцитах при НАЖБП являются усиление их бета-окисления, элиминации триглицеридов (ТГ) вместе с липопротеинами очень низкой плотности и образования глутатиона [17].

S. Kalhan и соавт. (2011 г.) у пациентов с подтвержденным биопсией неалкогольным стеатогепатитом (СГ) выявили значительное падение скорости трансметилирования метионина и реметилирования гомоцистеина по сравнению с контрольной группой. Возможными механизмами снижения синтеза эндогенного адеметионина авторы посчитали аттенуацию активности метионинаденозилтрансферазы и снижение доступности аденозинтрифосфата в условиях ОС и митохондриальной дисфункции в гепатоцитах [18]. Перепроизводство активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов при НАЖБП сопровождается нарушением внутриклеточного гомеостаза глутатиона. В исследовании M. Irie и соавт. (2016 г.) сыровоточный уровень глутатиона был снижен у больных НАЖБП, с максимумом на стадии СГ против стеатоза [19].

Понимание значения адеметионина для индукции и прогрессии НАЖБП привело к предположениям о его терапевтической роли. Адеметионин широко апробирован в экспериментальных и клинических исследованиях и определен как препарат выбора для лечения пациентов с НАЖБП в клинических рекомендациях группы профессиональных сообществ [20]. Большой интерес вызывает применение экзогенного адеметионина при КН, ассоциированных с НАЖБП.

**Цель исследования** – анализ эффективности перорального приема оригинального адеметионина (препарата Гептрал) на фоне достигнутой модификации ОЖ у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза и КН.

**Задачи исследования:**

- 1) оценка динамики антропометрических данных;
- 2) выявление изменений лабораторных и инструментальных показателей;
- 3) отслеживание динамики балла по шкале MoCA;
- 4) установление изменений уровня баллов по шкале оценки усталости Fatigue Assessment Scale (FAS) и шкале оценки сердечно-сосудистого риска Systematic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2).

## Материалы и методы

Дизайн работы соответствовал проспективному наблюдательному открытому несравнительному исследованию с 2 этапами. I этап – включение в исследование (в соответствии с критериями включения и невключения), а также дополнительная оценка балла по шкале FAS с пограничным значением 21 балл и оценкой по шкале SCORE2 – шкале прогнозирования 10-летнего фатального и нефатального сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц

40–69 лет. II этап – динамическое наблюдение за участниками с оценкой регистрируемых показателей и удовлетворенности лечением через 6 мес.

Критерии включения в исследование: наличие информированного добровольного согласия, возраст больных – 18–65 лет, наличие верифицированного диагноза НАЖБП, НАЖБП на стадии СП; исходный балл по шкале MoCA < 26; отсутствие приверженности модификации ОЖ и медикаментозному лечению до включения в исследование, согласие на модификацию ОЖ и медикаментозное лечение после включения в исследование.

Критерии не включения в исследование: отказ от участия в исследовании; возраст младше 18 и старше 65 лет; НАЖБП на стадии СГ, ФП и цирроза печени; другие острые и хронические заболевания печени, исходный балл по шкале MoCA от 26 и более; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; деменция; психические заболевания; СД 1 и 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные болезни; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; другие хронические неинфекционные и инфекционные заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации; онкологические заболевания.

После получения добровольного информированного согласия на медицинское исследование в соответствии с Хельсинской декларацией (1989 г.) в исследование включены 32 последовательных амбулаторных больных НАЖБП с КН. Пациентов обследовали с применением рутинных методов расспроса, физикального, лабораторного и инструментального обследования. НАЖБП диагностировали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [20]. Все пациенты соответствовали критериям МАЖБП [21]. Предварительно наличие стеатоза определяли с использованием индекса стеатоза печени Fatty Liver Index (FLI). Инструментальное подтверждение и оценку выраженности стеатоза проводили путем УЗИ печени с оценкой размеров, эхогенности, визуализации печеночных сосудов и диафрагмы по методике S. Saadeh и соавт. (2002 г.) [22]. СГ верифицировали по суррогатным маркерам (уровню аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ГГТ, ЩФ, С-реактивного белка). Наличие и выраженность ФП определяли, применяя непатентованные индексы FIB-4, NAFLD fibrosis score и УЗИ эластографию сдвиговой волной. Нейропсихологическое тестирование проводили путем оценки когнитивных функций с применением шкалы MoCA с пограничным значением 26 баллов. Шкалу MoCA относят к основным нейропсихологическим методикам, используемым в диагностике когнитивных расстройств [1, 23]. Шкала оценивает различные когнитивные сферы: внимание, концентрацию, управляющие функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Синдром усталости оценивали по шкале FAS с пограничным значением более/равным 22 [24], градацию 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий – по шкале SCORE2 [25], включающей показатели возраста, пола, табакокурения, уровня артериального давления и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС-нЛВП). После отбора пациентам была рекомендована модификация питания и физической активности в комбинации с пероральным приемом оригинального адеметионина (препарата Гептрал) в дозе 1500 мг/сут. Адеметионин определен для лечения пациентов с НАЖБП в клинических рекомендациях Минздрава России [20]. Адеметионин согласно инструкции по медицинскому применению по-

казан для лечения НАЖБП. Длительность приема адеметионина составила 6 мес. Ежемесячно путем телефонного опроса производили контроль соблюдения рекомендаций по диете, физической активности, приему адеметионина, уточная возможное появление нежелательных явлений (НЯ). Через 6 мес на II этапе произвели оценку регистрируемых показателей, а также оценку удовлетворенности лечением по 6-балльной шкале Лайкерта, используя следующие градации: очень плохо, плохо, скорее плохо, скорее хорошо, хорошо, очень хорошо. Завершили исследование 30 пациентов. По субъективным причинам из исследования были исключены 2 человека.

Статистическую обработку полученных данных выполнили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, США). Данные представили в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (*Me* [Q25–Q75]). Различия между группами до и после лечения оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона. Пороговый уровень значимости приняли равным  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов составил 59,5 (51,8–64,7) года, из них женщин – 70%. Исследуемая группа была представлена лицами с избыточной МТ и ожирением 1-й степени. Средний ИМТ соответствовал 28,9 (26,4–34,2) кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальный тип ожирения (окружность талии – ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин) выявлен у 100% пациентов. Все больные имели признаки СП (FLI > 60 и, как минимум, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками/диффузную гиперэхогенность печени по данным ТА УЗИ). Уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ГГТ, ЩФ, С-реактивного белка не превышал референтных значений. ФП по данным индексов FIB-4, NAFLD fibrosis score и ультразвуковой эластографии сдвиговой волны отсутствовал. Нарушения углеводного обмена (предиабет и СД 2-го типа), а также верифицированные заболевания сердечно-сосудистой системы и хроническая болезнь почек в исследуемой группе исходно и при динамическом наблюдении отсутствовали. Между тем все пациенты имели нарушения липидного обмена, не контролируемые гипополипидемической терапией, 53,3% были курящими. Средний исходный балл по шкале MoCA составил 19,1 (16,3–20,1), с наиболее низкими показателями методик, оценивающих зрительно-конструктивные/исполнительные навыки, память, внимание, абстракцию и отсроченное воспроизведение.

На фоне модификации ОЖ (коррекции диеты с увеличением аэробной физической нагрузки) и терапии оригинальным адеметионином (препаратом Гептрал) в дозе 1500 мг/сут *per os* через 6 мес зарегистрированы изменения, отраженные в **табл. 1**. В период проведения наблюдения в течение 6 мес НЯ не выявлено.

## Обсуждение

Одним из важных результатов нашего исследования стало установление влияния на когнитивные функции адеметионина, назначенного в рутинной клинической практике в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкцией по медицинскому применению на фоне модификации ОЖ. S-аденозилметионин (SAdMe) оказывает воздействие на функцию центральной нервной системы (ЦНС), перенося метильную группу (–CH<sub>3</sub>) на разнообразные субстраты, включая нуклеиновые кислоты, белок, фосфолипиды и моноаминовые нейротрансмиттеры, в том числе дофамин, серотонин, норадреналин [26]. Кроме того,

**Таблица 1. Данные антропометрии, лабораторного и инструментального обследования с оценкой баллов по шкалам MoCA, FAS, SCORE2 исходно и через 6 мес**

**Table 1. Anthropometric data, laboratory and instrumental examination with scoring on scales MoCA, FAS, SCORE2 at baseline and after 6 months**

| Показатели                                          | Единица измерения | Исходно*         | Через 6 мес*     | <i>p</i> ** |
|-----------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------|
| ОТ                                                  | см                | 102,5(97–108)    | 95 (89–104)      | <0,001      |
| ИМТ                                                 | кг/м <sup>2</sup> | 28,9 (26,4–34,2) | 26,1 (24,5–29,1) | <0,001      |
| ОХ                                                  | ммоль/л           | 6,65 (5,4–7,3)   | 5,4 (3,9–5,8)    | <0,001      |
| ХС-нeЛВП                                            | ммоль/л           | 4,6 (3,9–5,1)    | 3,9 (2,7–4,0)    | <0,001      |
| ТГ                                                  | ммоль/л           | 2,1 (1,6–2,3)    | 1,8 (1,5–1,9)    | <0,001      |
| Гликированный гемоглобин                            | %                 | 5,7 (5,5–5,8)    | 5,5 (5,1–5,7)    | <0,001      |
| Индекс FLI                                          | баллы             | 74 (65–88)       | 59 (55–64)       | <0,001      |
| Степень СП по данным ТА УЗИ органов брюшной полости | степень           | 1,5 (1–3)        | 1,0 (1–2)        | 0,0033      |
| Шкала MoCA                                          | баллы             | 19,1 (16,3–20,1) | 27,6 (25,1–29,0) | 0,001       |
| Шкала FAS                                           | баллы             | 34 (25–39)       | 19 (16–27)       | <0,001      |
| Оценка ССР по шкале SCORE2                          | баллы             | 34 (15–44)       | 9 (7–13)         | <0,001      |

\*Медиана, нижний и верхний квартили (*Me* [Q25–Q75]); \*\*по *W*-критерию Вилкоксона.

адеметионин является универсальным донором реакций метилирования, таких как метилирование гистонов и ДНК, 2 эпигенетических механизмов, которые считаются мостом между эффектами факторов окружающей среды, например такими как питание, и генетическим фенотипом. S-адеметионин (SAmе) как модулятор метилома относят к нейротропикам [27].

М. Becker и соавт. (2023 г.) оценили эффекты пренатального введения SAmе на дофаминергический, серотонинергический и норадренергический метаболизм и активность родственных генов в гиппокампе во взрослом возрасте у мышей Sub по сравнению с контрольными мышами, которым вводили физиологический раствор. SAmе повышал концентрацию серотонина в гиппокампе как у самцов, так и у самок мышей, а также уменьшал уровень метаболита дофамина у самок. Несколько изменений в экспрессии генов, связанных с метаболизмом моноаминов, также индуцировались пренатальным введением SAmе [28].

Лечение SAmе (0,1 г/кг пищи) у пожилых тучных мышей снизило уровень глюкозы натощак, повысило уровень глутатиона в печени, увеличило мРНК трансформирующего фактора роста b-1, необходимого для созревания микроглии, улучшило морфологию микроглии гиппокампа [29].

Y. Zhao и соавт. (2022 г.) провели СО с метаанализом 30 экспериментальных исследований для оценки связи между добавлением в пищу SAmе и улучшением когнитивных функций. Авторы указали, что тест с лабиринтом Morriswater maze test (*p*=0,005), использованный для оценки когнитивного уровня, показал улучшение пространственного обучения и памяти у животных, получавших SAmе [30].

Согласно СО применения адеметионина для лечения психоневрологических состояний и заболеваний из 132 исследований (115 – клинические, 17 – доклинические) обнаружены многообещающие, но пока ограниченные доказательства эффективности и безопасности в поддержку использования адеметионина в качестве монотерапии и в качестве дополнения к другим антидепрессантам при лечении большого депрессивного расстройства. Некоторые данные свидетельствовали о том, что адеметионин может

улучшать симптомы при определенных нейрокогнитивных, наркотических и психотических расстройствах. Авторы сформулировали вывод о том, что адеметионин является многообещающим средством для лечения множества нейropsychиатрических состояний [31].

Дополнительные результаты нашего проспективного наблюдения показали, что пероральный прием оригинального адеметионина в течение 6 мес на фоне модификации ОЖ снизил ИМТ, ОТ, выраженность СП, продемонстрировал гиполипидемический эффект без фонового приема гиполипидемических препаратов, уменьшил ССР, положительно влиял на синдром усталости. Снижение ИМТ, ОТ, выраженности СП и гиполипидемический эффект адеметионина зарегистрированы в предшествующих экспериментальных и клинических работах. Так, в исследовании А.Ю. Барановского и соавт. (2010 г.) [32] 84 пациентов с неалкогольным СГ распределили на 3 группы. Больные 1 и 2-й групп получали адеметионин перорально в течение 4 мес в дозах 1200 и 800 мг/сут соответственно. Лица 3-й группы не получали препарат. Всем больным давали диетические рекомендации, направленные на снижение МТ. У пациентов обеих групп вмешательства уже через 1 мес снизился уровень общего холестерина (ОХ) в крови, а к концу курса лечения снижение уровня ОХ достигло достоверных значений. В 1 и 2-й группах через 4 мес приема адеметионина отмечена тенденция к уменьшению УЗ-степени СП, установлено статистически значимое снижение ИМТ (-0,8 кг/м<sup>2</sup>) и ОТ (-2 см – у женщин, -4 см – у мужчин). Авторы объяснили динамику антропометрических показателей антидепрессивным эффектом препарата, облегчающим соблюдение ограничительных диетических рекомендаций. Все данные были стабильными и спустя 2 мес после завершения лечения. На фоне 8 нед приема адеметионина в ходе наблюдательного проспективного мультицентрового исследования М. Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013 г.) выявили снижение уровня ОХ на 1,3 ммоль/л, ТГ – на 0,9 ммоль/л [33]. В экспериментальной работе L. Vergani и соавт. (2020 г.) обнаружено прямое воздействие адеметионина на стеатоз и ОС в печеночных и эндотелиальных клетках. SAmе был способен значительно уменьшать на-

копление липидов и ОС в гепатоцитах, в основном за счет стимулирования  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот и высвобождения ТГ. SAME также снижал накопление липидов и выработку активных форм кислорода/оксида азота в эндотелиальных клетках [34]. Известно, что ангиотензин II (Ang II) играет важную роль в прогрессировании НАЖБП, вызывая нарушение липидного обмена и резистентность к инсулину через свой основной рецептор – рецептор Ang II типа 1 (AT1R). Т. Guo и соавт. (2021 г.) исследовали влияние SAME на регуляцию белка, связанного с AT1R (ATRAP), который является отрицательным регулятором AT1R. SAME истощался при НАЖБП, тогда как добавление экзогенного адеметионина при НАЖБП положительно регулировало ATRAP и уменьшало СП [35].

Усталость представляет собой комплексный синдром, включающий ряд жалоб, таких как вялость, недомогание, усталость и истощение. Хотя симптомы КН и синдрома усталости требуют индивидуального тестирования, они часто появляются у пациента, сопутствуя друг другу. Выделяют центральную и периферическую усталость. Первая проявляется снижением мотивации, памяти, концентрации. Кроме того, центральная усталость часто связана с более высокими усилиями при выполнении заданий [36]. Периферическая усталость характеризуется нервно-мышечной дисфункцией, проявляющейся мышечной слабостью, сниженной устойчивостью мышечной функции, ухудшением восстановления мышц, миалгиями. Частота синдрома усталости при НАЖБП достигает 70%, имеет мультифакториальный патогенез, отражающий изменения оси «мозг – печень». Среди основных механизмов – нарушение нейротрансмиссии в ЦНС и периферической НС. Во всех 16 изученных работах недавнего СО [37] показано статистически значимое влияние адеметионина на синдром усталости при хронических заболеваниях печени, включая НАЖБП. Экспертами Российского форума «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» под руководством академиков О.М. Драпкиной и И.В. Маева (2024 г.) сделан вывод о том, что универсальным препаратом при лечении НАЖБП, точками приложения которого являются снижение ОС и коррекция сопутствующей утомляемости/астении, можно считать оригинальный адеметионин [38].

Набирая группу пациентов, мы обратили внимание на «недодиагностированность» КН в рутинной клинической практике. Как указано ранее, КН способны повлиять на приверженность пациента назначаемой терапии. Улучшение когнитивных функций на фоне применения адеметионина инициировало процессы, связанные со способностью начинать и поддерживать изменения ОЖ. Снижение уровня ХС-неЛВП и отказ от табакокурения сопровождался переходом пациентов из категории очень высокого ССР в высокий и появлением мотивации к дальнейшему изменению ОЖ, медикаментозному лечению.

Пациенты были полностью удовлетворены лечением препаратом оригинального адеметионина (Гептралом). Через 6 мес 100% пациентов оценивали свою удовлетворенность терапией как «хорошую» / «очень хорошую».

## Заключение

Таким образом, пероральный прием в течение 6 мес оригинального адеметионина (препарата Гептрал) на фоне модификации питания и физической активности пациентами с НАЖБП и КН сопровождался статистически значимым улучшением когнитивных функций, уменьшени-

ем выраженности синдрома усталости, снижением ИМТ, ОТ, уровней ОХ, ХС-неЛВП и ТГ, уменьшением индекса FLI и выраженности стеатоза по данным количественной УЗ-оценки и 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В период 6-месячного наблюдения НЯ отсутствовали. Пациенты высоко оценили результаты лечения.

Можно резюмировать, что НАЖБП является заболеванием, которое проявляется, в том числе, структурными, метаболическими и функциональными изменениями ЦНС, реализующимися на когнитивно-поведенческом уровне. Расстройство когнитивных функций при НАЖБП мультифакториально. Согласно клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению адеметионин определен как препарат для лечения пациентов с НАЖБП. Важно, что оригинальный адеметионин (Гептрал) как мультитаргетный препарат при НАЖБП может быть полезен и с точки зрения получения положительных результатов в отношении когнитивных дисфункций, включая преодоление трудностей в процессах начинать и поддерживать изменение ОЖ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ИГМАПО – филиалом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №6 от 19.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №6 dated from 19.10.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Список сокращений**

ГГТ – γ-глутамилтрансфераза  
ГМ – головной мозг  
ИМТ – индекс массы тела  
Индекс FLI (Fatty Liver Index) – индекс стеатоза печени  
КН – когнитивное нарушение  
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НЯ – нежелательное явление  
ОЖ – образ жизни  
ОС – оксидативный стресс  
ОХ – общий холестерин  
СГ – стеатогепатит  
СД – сахарный диабет  
СО – систематический обзор

СП – стеатоз печени  
ССР – сердечно-сосудистый риск  
ТА УЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование  
ТГ – триглицериды  
ФП – фиброз печени  
ХС-нЛВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности  
ЦНС – центральная нервная система  
Шкала FAS (Fatigue Assessment Scale) – шкала оценки усталости  
Шкала MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала когнитивной оценки  
Шкала SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) – шкала оценки сердечно-сосудистого риска  
ЩФ – щелочная фосфатаза

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. ID 617\_5, 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5). Ссылка активна на 25.09.2024 [Tkacheva ON, Yakhno NN, Neznanov NG, et al. Cognitive disorders in elderly and senile individuals. Clinical guidelines. ID 617\_5, 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5). Accessed: 25.09.2024 (in Russian)].
2. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11 [Cherdak MA, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20241240425
3. Dinesh D, Shao Q, Palnati M, et al. The epidemiology of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and related dementia in U.S. veterans. *Alzheimers Dement*. 2023;19(9):3977-94. DOI:10.1002/alz.13071
4. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
5. Parikh NS, Wabbeh F, Tapia C, et al. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open*. 2024;6(1):e000543. DOI:10.1136/bmjno-2023-000543
6. Cushman M, Callas PW, Alexander KS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cognitive impairment: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(4):e0282633. DOI:10.1371/journal.pone.0282633
7. George ES, Sood S, Daly RM, Tan SY. Is there an association between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function? A systematic review. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):47. DOI:10.1186/s12877-021-02721-w
8. Macavei B, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological factors associated with NAFLD/NASH: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(24):5081-07.
9. Mikkelsen ACD, Kjærgaard K, Mookerjee RP, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Also a Disease of the Brain? A Systematic Review of the Preclinical Evidence. *Neurochem Res*. 2024;49(6):1468-48. DOI:10.1007/s11064-022-03551-x
10. Mao Z, Gao ZX, Ji T, et al. Bidirectional two-sample mendelian randomization analysis identifies causal associations of MRI-based cortical thickness and surface area relation to NAFLD. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):58. DOI:10.1186/s12944-024-02043-x
11. Yilmaz P, Alferink LJM, Cremers LGM, et al. Subclinical liver traits are associated with structural and hemodynamic brain imaging markers. *Liver Int*. 2023;43(6):1256-28. DOI:10.1111/liv.15549
12. Shu K, Ye X, Song J, et al. Disruption of brain regional homogeneity and functional connectivity in male NAFLD: evidence from a pilot resting-state fMRI study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):629. DOI:10.1186/s12888-023-05071-6
13. Kjærgaard K, Dagaard Mikkelsen AC, Landau AM, et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep*. 2024;6(3):100992. DOI:10.1016/j.jhepr.2023.100992
14. Custodio RJP, Hobloss Z, Myllys M, et al. Cognitive Functions, Neurotransmitter Alterations, and Hippocampal Microstructural Changes in Mice Caused by Feeding on Western Diet. *Cells*. 2023;12(18). DOI:10.3390/cells12182331
15. Ullah H, Khan A, Rengasamy KRR, et al. The Efficacy of S-Adenosyl Methionine and Probiotic Supplementation on Depression: A Synergistic Approach. *Nutrients*. 2022;14(13). DOI:10.3390/nu14132751
16. Williams AL, Girard C, Jui D, et al. S-adenosylmethionine (SAmE) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med*. 2005;28(3):132-9.
17. Mato JM, Alonso C, Noureddin M, Lu SC. Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(24):3009-20. DOI:10.3748/wjg.v25.i24.3009
18. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(4):179-89. DOI:10.1042/CS20110060
19. Irie M, Sohda T, Anan A, et al. Reduced Glutathione suppresses Oxidative Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2016;6(1):13-8. DOI:10.5005/jp-journals-10018-1159
20. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. ID: 748\_2, 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2). Ссылка активна на 25.09.2024 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maevskaya MV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical guidelines. ID: 748\_2, 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2). Accessed: 25.09.2024 (in Russian)].
21. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56. DOI:10.1016/j.jhep.2023.06.003
22. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-50. DOI:10.1053/gast.2002.35354
23. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
24. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003;54(4):345-52. DOI:10.1016/s0022-3999(02)00392-6
25. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate

- 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehab309
26. Gao J, Cahill CM, Huang X, et al. S-Adenosyl Methionine and Transmethylation Pathways in Neuropsychiatric Diseases Throughout Life. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):156-75. DOI:10.1007/s13311-017-0593-0
  27. Bekdash RA. Methyl Donors, Epigenetic Alterations, and Brain Health: Understanding the Connection. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3). DOI:10.3390/ijms24032346
  28. Becker M, Gorobets D, Shmerkin E, et al. Prenatal S-Adenosylmethionine Treatment Changes via Epigenetic Mechanism/s USVs in Young Mice and Hippocampal Monoamines Turnover at Adulthood in a Mouse Model of Social Hierarchy and Depression. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13). DOI:10.3390/ijms241310721
  29. Vander Velden JW, Osborne DM. Obesity Prevents S-Adenosylmethionine-Mediated Improvements in Age-Related Peripheral and Hippocampal Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(4). DOI:10.3390/nu13041201
  30. Zhao Y, Dong X, Chen B, et al. Blood levels of circulating methionine components in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:934070. DOI:10.3389/fnagi.2022.934070
  31. Sharma A, Gerbarg P, Bottiglieri T, et al. S-Adenosylmethionine (S-AdoMet) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):e656-67. DOI:10.4088/JCP.16r11113
  32. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;1:3-10 [Baranovsky AY, Raikhelson KL, Marchenko NV. The use of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2010;1:3-10 (in Russian)].
  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 Indian Med Assoc*. 2013;111(12):856-9.
  34. Vergani L, Baldini F, Khalil M, et al. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (S-AdoMet) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules*. 2020;25(18). DOI:10.3390/molecules25184237
  35. Guo T, Dai Z, You K, et al. S-adenosylmethionine upregulates the angiotensin receptor-binding protein ATRAP via the methylation of HuR in NAFLD. *Cell Death Dis*. 2021;12(4):306. DOI:10.1038/s41419-021-03591-1
  36. Wright TJ, Elliott TR, Randolph KM, et al. Prevalence of fatigue and cognitive impairment after traumatic brain injury. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300910. DOI:10.1371/journal.pone.0300910
  37. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.Л. Адметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
  38. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., и др. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». *Терапевтический архив*. 2024;96(2):186-93 [Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):186-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.02.202648

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2024



OMNIDOCTOR.RU