



Пицко Д.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Применение адеметионина в общей врачебной практике: акцент на сердечно-сосудистый риск

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.03.2024

Принята: 18.04.2024

Контакты: medmen@mail.ru, mivolkova6@gmail.com

Резюме

В последнее время наблюдается значительный рост случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Имеются литературные данные о том, что НАЖБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Причинными факторами сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, являются оксидативный стресс, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия и нарушение обмена серосодержащих аминокислот. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, часто сосуществуют с НАЖБП. Учитывая общность патогенетических механизмов, возможно предположить, что лечение заболевания печени может оказывать превентивный эффект в плане снижения сердечно-сосудистого риска. В связи с этим в данном обзоре приводится анализ взаимосвязи между НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией и обсуждается возможная терапевтическая стратегия, включающая применение адеметионина для коррекции сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: адеметионин, НАЖБП, дисфункция эндотелия, гомоцистеин, фибрилляция предсердий

Pitsko D.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Use of Ademethionine in General Medical Practice: Focus on Cardiovascular Risk

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.03.2024

Accepted: 18.04.2024

Contacts: medmen@mail.ru, mivolkova6@gmail.com

Abstract

Recently, there has been a significant increase in the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There is literature data that NAFLD is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases and their complications. Causal factors for NAFLD-induced cardiovascular risk include oxidative stress, subclinical inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, and impaired sulfur-containing amino acid metabolism. Risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, and type 2 diabetes mellitus often coexist with NAFLD. Given the commonality of pathogenetic mechanisms, it is possible to assume that treatment of liver disease may have a preventive effect in terms of reducing cardiovascular risk. In this regard, this review analyzes the relationship between NAFLD and cardiovascular pathology and discusses a possible therapeutic strategy involving the use of ademetionine to correct cardiovascular risk in patients with NAFLD.

Keywords: ademetionine, NAFLD, endothelial dysfunction, homocysteine, atrial fibrillation

Одно из направлений работы врача общей практики – это оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов и проведение комплекса мероприятий, направленных на устранение выявленных факторов. Приоритетной задачей системы здравоохранения Республики Беларусь является уменьшение заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (БСК), для решения которой наряду с традиционными факторами риска необходимо учитывать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Одна из причин неэффективного ведения пациента с сердечно-сосудистой патологией на амбулаторном этапе – игнорирование сопутствующей НАЖБП, которая может протекать бессимптомно долгое время, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза или признаками изменения структуры паренхимы печени при ультразвуковом ее обследовании. Зачастую пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, обусловленных коморбидными НАЖБП-ассоциируемыми заболеваниями – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД2, полиартралгиями, фибромиалгиями. НАЖБП стала наиболее частой причиной заболеваний печени во всем мире и включает множество состояний, от стеатоза до терминальной стадии заболевания

печени. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) связаны с НАЖБП, а события, связанные с ССЗ, представляют собой основную причину смерти пациентов с НАЖБП, превосходя смертность, связанную с заболеванием печени. Эта связь неудивительна, поскольку НАЖБП считается частью метаболического синдрома (МС) и связана с многочисленными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, дислипидемией, гиперурикемией, хронической болезнью почек и диабетом 2-го типа. Более того, как НАЖБП, так и ССЗ имеют сходные патофизиологические механизмы, такие как повышенное висцеральное ожирение, изменение липидного обмена, усиление окислительного стресса и системное воспаление, что может объяснить их взаимосвязь [1].

НАЖБП – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (например, экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [2]. В последние годы наблюдается подъем заболеваемости НАЖБП. Так, по результатам российского исследования DIREG1 (2007 г.), распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторных ЛПУ составляла 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – цирроз печени (ЦП). Исследование DIREG2 (2015 г.) показало, что распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG1 [3]. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации, в последние несколько десятилетий именно НАЖБП становится основной причиной хронических заболеваний печени в странах Западной Европы. При этом распространенность НАЖБП удвоилась за последние 20 лет, в то время как заболеваемость другими хроническими заболеваниями печени осталась прежней или снизилась [4]. В настоящее время признано, что распространенность НАЖБП в различных регионах мира составляет около 25%. При этом распространенность неалкогольного стеатогепатита изменяется в диапазоне 3–5%, цирроза печени – 0,3–0,5%, стеатоза печени – 20–21%. Основные факторы риска НАЖБП не имеют этнических и географических различий – это МС, ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2) [5].

Имеющиеся литературные данные указывают на то, что НАЖБП также связана с повышенным риском структурного ремоделирования миокарда: диастолическая дисфункция и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), а также увеличение размеров левого предсердия (ЛП). Патологические процессы, связанные с НАЖБП, такие как системное воспаление и окислительный стресс, могут оказывать проаритмогенный эффект [6–8]. Zhewen Ren и соавт. провели менделевский рандомизационный анализ, чтобы оценить связь между генетически прогнозируемой НАЖБП (т. е. хронически повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, НАЖБП, подтвержденной методами визуализации и биопсией) и риском ИБС. Была выявлена сильная взаимосвязь между генетически прогнозируемой НАЖБП и ИБС после исключения генетических вариантов, которые участвуют в нарушении секреции ЛПОНП [9]. НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и ССЗ. НАЖБП повышает риск смертности от ССЗ в 2 раза. При этом жировая дегенерация печени у пациентов с НАЖБП может возникнуть задолго до развития МС и создавать существенные предпосылки для развития

возможных метаболических нарушений [10]. В основе механизма развития ССЗ при НАЖБП лежит системное воспаление в результате нарушенного печеночного метаболизма, абдоминального ожирения как генератора провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентности. Возрастает продукция проатерогенных липопротеидов, системное высвобождение медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию атеросклероза и атеротромбоза. При НАЖБП происходит избирательное накопление жировой ткани в почках, миокарде и перикардальном пространстве. Последнее непосредственно способствует развитию гипертрофии миокарда даже без артериальной гипертонии как одного из ее патогенетических факторов. Bedogni G. и соавт. в своем исследовании рассчитали предикторы высокого риска ССЗ у пациентов с НАЖБП. Сюда относились следующие показатели: индекс стеатоза печени, увеличение толщины эпикардального жира, изменение показателей ремоделирования миокарда (увеличение толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, массы миокарда ЛЖ), увеличение толщины комплекса интима-медиа, удлинение комплекса QT, а также повышение уровней АЛТ, ФНО-альфа, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, снижение уровня адипонектина [11]. НАЖБП связана с таким повышенным риском структурного ремоделирования сердца, как диастолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ, увеличение ЛП. Van Wagner и соавт. в популяционном исследовании выявили, что НАЖБП, диагностированная с помощью компьютерной томографии, была связана с повышенной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и ремоделированием миокарда, оцененным с помощью эхокардиографии, независимо от известных сердечно-сосудистых факторов риска [12]. По результатам метаанализа 12 поперечных исследований, включающих 280 645 человек, был выявлен в 2 раза более высокий риск диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с НАЖБП, чем у пациентов без НАЖБП [13, 14].

НАЖБП является предиктором развития нарушения ритма сердца, в частности фибрилляции предсердий. Так, Targher и соавт. показали на примере больничной выборки из 702 итальянцев с СД 2-го типа, что подтвержденная на УЗИ НАЖБП была тесно связана с повышенной распространенностью персистирующей или постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) (ОШ 5,88 [95% ДИ, 2,72–12,7]), независимо от нескольких других клинических факторов риска ФП, включая гипертрофию ЛЖ, пороки клапанов сердца и предыдущую сердечную недостаточность [15]. Аналогичным образом китайское исследование с участием 1688 пожилых участников (>65 лет), прошедших медицинское обследование, продемонстрировало, что НАЖБП связана с повышенным риском развития ФП (ОШ, 2,76 [95% ДИ, 1,32–5,77]) после поправки на несколько известных сердечно-сосудистых факторов риска [16]. В исследовании с участием 76 пожилых финских пациентов проводилось определение фиброза печени с помощью транзиентной эластографии и было показано, что, чем выше были значения транзиентной эластографии, тем более распространенной была ФП (распространенность ФП по тертилям транзиентной эластографии: 27%, 36% и 77%, $P=0,001$). Эта связь оставалась статистически значимой после поправки на факторы риска, такие как возраст, пол, употребление алкоголя, курение, ИМТ и систолическое артериальное давление [17]. С целью определения связи между НАЖБП и ФП было проведено несколько метаанализов. Метаанализ 5 исследований, проведенный в 2017 г. с участием 238 129 человек, показал, что лица с НАЖБП имели значительно

более высокий риск ФП, чем лица без НАЖБП, при этом совокупное соотношение рисков составляло 2,06 (95% ДИ, 1,10–3,85) [18]. В 2019 году Мантовани и соавт. провели еще один метаанализ, включивший 9 исследований с участием 364 919 человек. Результаты исследований показали, что НАЖБП была значимо связана с более высоким риском ФП (ОШ, 2,07 [95% ДИ, 1,38–3,10]) независимо от нескольких важных факторов риска ФП. Более того, этот риск особенно высок у лиц с СД [19]. Кроме того, метаанализ 6 когортных исследований, включающий 614 673 человек, проведенный в 2020 году, показал, что после поправки на множественные кардиометаболические факторы риска связь между НАЖБП и риском ФП была значительно выше, чем у лиц без НАЖБП (отношение рисков 1,19 [95% ДИ, 1,04–1,31]). По сравнению с лицами, не страдающими НАЖБП, абсолютное увеличение риска ФП у лиц с НАЖБП составило 1,3 (95% ДИ, 0,5–2,1) на 1000 человеко-лет [20].

Одним из факторов, которым можно объяснить повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с НАЖБП, является дисфункция эндотелия (ДЭ). В ряде исследований было подтверждено наличие ДЭ у пациентов с НАЖБП. Narayan и соавт. в индийском исследовании на примере 126 пациентов с НАЖБП и контрольной группы из 31 пациента с хроническим гепатитом В показали, что маркеры ДЭ значительно выше в группе пациентов с НАЖБП, чем в контрольной группе [21]. Theofilis P. и соавт. в метаанализе, который включал 22 исследования (НАЖБП – 2164 субъекта; контроль – 3322 субъекта), показали, что, по сравнению с контрольной группой, пациенты с НАЖБП имели значительно более низкие значения потоко-опосредованной вазодилатации (ССР: –1,37, 95% ДИ от –1,91 до –0,83, $p < 0,001$, I²: 98%). Кроме того, по сравнению с пациентами со стеатозом печени, у лиц с неалкогольным стеатогепатитом наблюдался значительно более низкий уровень потоко-опосредованной вазодилатации (ССР: –0,81, 95% ДИ от –1,51 до –0,31, $p = 0,003$, I²: 81%) [22].

Дисфункция эндотелия – дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами. Повреждение или активация эндотелия разрывает нормальные регуляторные связи и приводит к нарушению его функции. При продолжительном повреждении эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертензия, инсульты, инфаркты и др.). Это объясняется участием эндотелия в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением его активности на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, а также уменьшением деактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения самого эндотелия [23]. Дисфункция эндотелия служит маркером повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений. В некоторых исследованиях было выявлено, что ДЭ независимо предсказывает долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз развития «неблагоприятных событий», заканчивающихся оперативными вмешательствами [24, 25].

Одна из важных причин ДЭ – повышение уровня гомоцистеина (Hcy), которое возникает при нарушении обмена серосодержащих аминокислот, в частности S-аденозилметионина (SAM) [26]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с НАЖБП подтверждена в исследовании Leach N.V. и соавт., которые выявили высокий уровень Hcy у пациентов с НАСГ по сравнению с контрольной группой ($12,73 \pm 3,43$ мкмоль/л против $9,95 \pm 2$ мкмоль/л; $P = 0,001$) [27]. Эти данные согласуются с метаанализом, проведенным Dai Y. и соавт., в который вошло 8 исследований, включивших

935 участников. Также выявлено достоверное повышение уровня Hcy у пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой [28].

Серосодержащие аминокислоты (метионин, гомоцистеин, цистатионин, цистеин и таурин) играют важную роль в метаболизме, и нарушение их обмена может приводить к серьезным дисметаболическим изменениям в организме. Nouredin M. и соавт. в экспериментальной модели показали, что дефицит ключевых ферментов биосинтеза и деградации SAM, таких как метионаденозилтрансфераза (MAT) и глицин-N-метилтрансфераза, приводил к развитию НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы [29]. SAM образуется путем переноса аденозильной группы от аденозилтрифосфата (АТФ) к атому серы метионина и участвует в трех основных типах биохимических реакций: трансметилирование, транссульфирирование и аминокпропилирование [30, 31]. Эта молекула является основным донором метильных групп в реакциях синтеза аминокислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. 85% всех реакций метилирования протекают в печени [32]. Метилирование и деметилирование ДНК совместно с метилированием гистонов служит ведущим механизмом, регулирующим активность генов. После передачи метильной группы SAM акцептору при участии MAT образуется S-аденозилгомоцистеин (SAH), который в дальнейшем превращается в Hcy. Накопление Hcy оказывает целый ряд неблагоприятных биологических эффектов. Он способствует повреждению эндотелия и эндотелиальной дисфункции, увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вызывает стресс эндоплазматической сети, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и инициирующий апоптоз эндотелиальных клеток, оказывает протромботическое действие. Hcy повреждает интиму сосудов и приводит к снижению эластичности и дилатационной способности сосудов [33–35]. Превращение Hcy обратно в метионин (реметилирование) и транссульфирирование в цистеин являются метаболическими путями, уменьшающими концентрацию гомоцистеина в клетках и крови. Ключевая роль в регуляции концентрации гомоцистеина принадлежит SAM. При высокой клеточной концентрации SAM происходит ингибирование синтеза 5-метилтетрагидрофолата и активация синтеза цистатионина и далее – цистеина.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи НАЖБП, ССЗ и смертности от ССЗ. НАЖБП выступает независимым фактором, вносящим свой вклад в развитие и прогрессирование ССЗ, в т. ч. и в формирование структурно-функциональных нарушений сердца (дисфункции и гипертрофии ЛЖ, ФП и пр.). У пациентов с НАЖБП необходимо проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ с целью их возможной модификации. Также важно и, наоборот, занимаясь пациентом с ССЗ, не забывать о возможности наличия у него НАЖБП, которая отягощает течение кардиоваскулярной патологии. Следовательно, с клинической точки зрения, диагностировав НАЖБП у такого пациента, необходимо назначить гепатопротекторную терапию. И здесь оптимальным выбором является применение адеметионина с целью нормализации обмена серосодержащих кислот, снижения уровня Hcy, который вызывает эндотелиальную дисфункцию. Для адеметионина характерны выраженные антихолестатический, антифибротический, холеретический и холекинетический эффекты, а также мембраностабилизирующее, антиоксидантное и антидепрессивное действия [36]. Высокая эффективность адеметионина при лечении НАЖБП продемонстрирована в ряде исследований. В своем исследовании Vendemiale и соавт. показали, что терапия адеметионином приводила к значительному повышению уровня

глутатиона в печени у пациентов с НАЖБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [37]. В мультицентровом наблюдательном исследовании 250 пациентов с НАЖБП и проявлениями внутрипеченочного холестаза было продемонстрировано, что прием S-адеметионин-L-метионина в течение 6 недель сопровождался значимым снижением симптомов внутрипеченочного холестаза (желтухи, зуда кожи, лабораторных маркеров холестаза), а также снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [38]. В российском исследовании, включавшем 84 пациентов с НАЖБ, установлено, что по мере увеличения длительности терапии (в среднем 4 месяца) адеметионином наблюдалось отчетливое уменьшение степени стеатоза (на 6,9% при II степени и на 13,7% – при III) и снижение уровня печеночных ферментов, показателей липидного обмена и глюкозы крови [39]. В систематическом обзоре и метаанализе 11 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовало 705 пациентов, продемонстрировано, что терапия адеметионином при хронических заболеваниях печени является эффективной (снижает уровень общего билирубина, печеночных ферментов) и безопасной (анализировались в том числе исследования, включающие беременных женщин) [40].

В Республике Беларусь с 2015 года появился адеметионин отечественного производства ГепталНАН («Академфарм»). Производитель (государственное предприятие «Академфарм») выпускает препарат с использованием субстанции адеметионина из высококачественной европейской субстанции S-аденозил-L-метионина 1,4-бутандисульфат (Omniabios s.r.l., Италия) по стандартам GMP, что обеспечивает высокое качество лекарственного средства ГепталНАН. Согласно действующему клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» № 54 от 01.06.2017 для лечения хронических заболеваний печени S-аденозил-L-метионин назначается в дозе 800–1600 мг/сутки (таблетированные формы) или 400–800 мг/сутки (форма для внутримышечного или внутривенного введения).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор имеющихся литературных данных подтверждает мнение о том, что НАЖБП может быть потенциальным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, в том числе развития сердечных аритмий. Это направление исследований важно и перспективно. В современных руководствах НАЖБП не упоминается как причина сердечной аритмии. Признание НАЖБП фактором риска может помочь улучшить прогнозирование риска, первичную профилактику и терапевтические стратегии при ССЗ и связанных с ними осложнениях. Лечение НАЖБП может служить потенциально важным аспектом профилактики ремоделирования сердца и аритмии. В состав гепатопротекторной терапии оптимально включать адеметионин, который влияет на ключевые звенья патогенеза НАЖБП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chiriac S., Stanciu C., Gîrleanu I. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter Can. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:6696857. doi: 10.1155/2021/6696857.
2. Rotonya M. Carr, Amanke Oranu, Vandana Khungar. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *MScGastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003.
3. Ivashkin V., Drapkina O., Maev I. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *RJGGK.* 2015;6:31–41. (in Russian)

4. La Brecque et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(6):467–473.
5. Younossi Z., Tacke F., Arrese M. et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672–82. doi: 10.1002/hep.30251.
6. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66:1138–53.
7. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69:1691–1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
8. Anstee Q.M., Mantovani A., Tilg H. et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
9. Zhewen Ren et al. Relationship between NAFLD and coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Hepatology.* 2023;77(1):230–238. doi: 10.1002/hep.32534.
10. Lazebnik L., Golovanova E., Turkina S. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;185(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian)
11. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
12. Van Wagner L.B., Wilcox J.E., Colangelo L.A. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology.* 2015;62:773–783. doi: 10.1002/hep.27869.
13. Wijarnpreecha K., Lou S., Panjawatanan P. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease.* 2018;50:1166–1175. doi: 10.1016/j.jld.2018.09.004.
14. Kocabay G., Karabay C.Y., Colak Y. et al. Left atrial deformation parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a 2D speckle tracking imaging study. *Clinical science (London).* 2014;126:297–304. doi: 10.1042/CS20130298.
15. Targher G., Mantovani A., Pichiri I. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2013;125:301–309. doi: 10.1042/CS20130036.
16. Zhang Y., Li P.F., Miao M., Liu Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased atrial fibrillation risk in an elderly chinese population: a cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:5628749.
17. Käräjämäki A.J., Kettunen O., Lepojärvi S. et al. Presence of atrial fibrillation is associated with liver stiffness in an elderly Finnish population. *PLoS One.* 2017;12:e0173855. doi: 10.1371/journal.pone.0173855.
18. Wijarnpreecha K., Boonpheng B., Thongprayoon C. et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41:525–532. doi: 10.1016/j.clinre.2017.08.001.
19. Mantovani A., Dauriz M., Sandri D. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: an updated meta-analysis. *Liver Int.* 2019;39:758–769. doi: 10.1111/liv.14044.
20. Cai X., Zheng S., Liu Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. *Liver Int.* 2020;40:1594–1600. doi: 10.1111/liv.14461.
21. Narayan J., Haribhakti Seba Das, Preetam Nath et al. Endothelial Dysfunction, a Marker of Atherosclerosis, Is Independent of Metabolic Syndrome in NAFLD Patients. *Int J Hepatol.* 2020;2020:1825142. doi: 10.1155/2020/1825142.
22. Theofilis P., Vordoni A., Nakas N. Endothelial Dysfunction in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2022;12(5):718. doi: 10.3390/life12050718.
23. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E. et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9:781. doi: 10.3390/biomedicines9070781.
24. Matsuzawa Y., Kwon T.-G., Lennon R.J. et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4:e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270.
25. Hadi H.A.R., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005;1:183–198.
26. Lu S.C., Mato J.M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev.* 2012;92:1515–42.
27. Leach N.V., Dronca E., Craciun E.C. High levels of serum homocysteine in non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med.* 2016;35:38–9.
28. Dai Y., Zhu J., Meng D. et al. Association of homocysteine level with biopsyproven non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr.* 2016;58:76–83.
29. Nouredin M., Mato J., Shelly C. Lu. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Experimental Biology and Medicine.* 2015;240:809–820. doi: 10.1177/1535370215579161
30. Lieber C.S., Packer L. S-adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1148–1150.
31. Ou X., Yang H., Ramani K. et al. Inhibition of human betaine- homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem. J.* 2007;401(1):87–96.
32. Gil B., Casado M., Pajares M.A. et al. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetases coenzymes during rat liver development. *Hepatology.* 1996;24(4):876–881.
33. Yuan D., Chu J., Lin H. et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445.
34. Guieu R., Ruf J., Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Ann Biol Clin (Paris).* 2022;80(1):7–14. doi: 10.1684/abc.2021.1694
35. Guéant J.L., Guéant-Rodriguez R.M., Oussalah A. et al. Hyperhomocysteinemia in Cardiovascular Diseases: Revisiting Observational Studies and Clinical Trials. *Thromb Haemost.* 2023;123(3):270–282. doi: 10.1055/a-1952-1946.
36. Gubergrits N.B. et al. *Modern gastroenterology.* 2014;4(78):106–118. (in Russian)
37. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(4):407–415. doi: 10.3109/00365528909093067.
38. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravi A.C. 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.
39. Baranovskii A., Raikhe'son K., Marchenko N. The use of S-adenosyl-methionine (Heptral®) in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2010;1:3–10. (in Russian)
40. Guo T., Chang L., Xiao Y. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):1–17. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122124>