

Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»: 119992, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/6
Российская гастроэнтерологическая ассоциация: 119881, Россия, г. Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1

Информация об авторах:

Топчий Наталия Владимировна – к.м.н., доцент, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Российской гастроэнтерологической ассоциации, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация

врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 457-32-91; e-mail: topchiy56@yandex.ru

Топорков Алексей Сергеевич – к.м.н., врач-гастроэнтеролог, член Российской гастроэнтерологической ассоциации

РЕЗЮМЕ

Вопросы ведения пациентов в период ремиссии, реабилитации после излечения воспалительных и эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, несмотря на активно применяемые схемы антихеликобактерной терапии, требуют дополнительных обсуждений проблемы цитопротекции. В статье обосновано значение включения в комплексную терапию этих заболеваний S-метилметионинсульфония хлорида (витамина U). Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о протективных свойствах и клинической эффективности этого препарата. Указывается на возможность применения препарата Гастрарекс, содержащего действующее вещество S-метилметионина, для улучшения течения заболевания, ускорения купирования симптоматики, длительного безрецидивного периода. Фармакологические препараты, содержащие в своем составе витамин U, могут быть использованы в комплексе лечебных, профилактических и реабилитационных программ при активном участии в их реализации самого пациента и при его достаточной комплаентности.

Ключевые слова: гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, S-метилметионинсульфония хлорид, витамин U, цитопротекция, комплаентность, профилактика, реабилитация

Для цитирования: Топчий Н.В., Топорков А.С. Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах при заболеваниях гастродуоденальной зоны. *Медицинский совет.* 2019; 3: 60-68. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-60-68>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metilmetioninsulfoniya chloride in the complex of therapeutic and prophylactic programs

AT DISEASES OF GASTRODUODENAL ZONE

Natalia V. TOPCHIY, Alexey S. TOPORKOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1
All-Russian Public Organization «Association of General Practitioners (Family Practitioners) of the Russian Federation»: 119992, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 2/6,
Russian Gastroenterological Association: 119881, Russia, Moscow, Pogodinskaya St., 1, Bldg. 1

Author credentials:

Topchiy Natalia Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), docent, gastroenterologist, docent of the Department of General medical practice and polyclinic therapy of the Russian medical Academy of continu-

ing professional education, member of the Russian gastroenterological Association, member of the Association of General practitioners (family doctors) of the Russian Federation;

tel.: +7 (499) 457-32-91;
e-mail: topchiy56@yandex.ru

Toporkov Alexey Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist, member of the Russian gastroenterological Association

ABSTRACT

The management of patients in remission, rehabilitation after treatment of inflammatory and erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone in spite of actively used schemes antihelikobakterna therapy require additional discussions regarding the issue of cytoprotective. The article substantiates the importance of the inclusion in the complex therapy of these diseases

S-methylmethanesulfonamide (vitamin U). The data of experimental and clinical studies, indicating the protective properties and clinical efficacy of this drug. The possibility of drug astrox containing the active substance S-methylmethane to improve the course of disease, faster relief of symptoms, long disease-free. Pharmacological preparations containing vitamin U in their composition can be used in a complex of medical, preventive and rehabilitation programs with active participation and sufficient compliance in the implementation of these programs by the patient.

Keywords: gastritis, gastroduodenitis, peptic ulcer disease, S-metilmetioninsulfoniya chloride, vitamin U, cytoprotection, compliance, prevention, rehabilitation

For citing: Topchiy N.V., Toporkov A.S. Metilmetioninsulfoniya chloride in the complex of therapeutic and prophylactic programs at diseases of gastroduodenal zone. *Meditinsky Sovet.* 2019; 3: 60-68. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-60-68>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В последние годы прогрессивно увеличивается количество причин для роста частоты гастродуоденальной патологии среди людей всех возрастов: нерациональное питание, нервно-психическое напряжение, интеркуррентные заболевания и ранняя полиморбидность, неблагоприятная экологическая обстановка, нарастание аллергизации населения, «экзотический» туризм. Сочетание названных выше причин с низкой двигательной активностью и большой умственной нагрузкой начиная со школьного возраста способствует достаточно раннему формированию заболеваний гастродуоденальной зоны. В структуре амбулаторного приема врача-гастроэнтеролога на долю пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны, по собственным данным, приходится 40–45%. Существенный удельный вес эти пациенты составляют и в структуре обращений к врачу общей практики и участковому терапевту. Выявление роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в качестве главного этиологического агента заболеваний гастродуоденальной зоны определило принципы и схемы рациональной антихеликобактерной терапии [1–3]. В основном такая терапия проводится в период развития у пациента соответствующей клинической симптоматики, совпадающей с периодом обострения заболеваний. В то же время хроническое воспаление слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны не исчезает вместе с элиминацией *H. pylori*, а риск рецидива заболевания в течение года сохраняется у 40–60% пациентов [4]. Вопросы ведения пациентов в период ремиссии, реабилитации после излечения воспалительных и эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны остаются недостаточно разработанными и обсуждаемыми. В свою очередь, приверженность пациентов антихеликобактерной терапии, исключение факторов риска новых обострений заболеваний (соблюдение диеты, отказ от курения, приема алкоголя, ограничение других повреждающих воздействий на СО гастродуоденальной зоны) зависит и от культуры здоровья пациентов, и от методов убеждения со стороны врача, что определяется его профессиональной компетенцией. Особую группу составляют пациенты, вынужденные длительно (фактически пожизненно) по причине своего основного заболевания (болезни сердца и сосудов, хронические заболевания легких, болезни эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата и др.) принимать лекарственные средства, оказывающие

повреждающее действие на СО гастродуоденальной зоны. Несмотря на значительные возможности лекарственной терапии заболеваний гастродуоденальной зоны, добиться в ней стабилизации патологического процесса, стойкой ремиссии, предотвратить прогрессирование заболевания и его рецидивы удается не всегда, что заставляет постоянно изыскивать новые подходы к лечению, реабилитации и профилактике [5, 6]. Цели не только лечения, но и профилактики и реабилитации при хронических заболеваниях гастродуоденальной зоны можно сформулировать следующим образом:

- приостановить прогрессирование морфологических (в т. ч. трофических) изменений в СО и секреторной недостаточности путем проведения эрадикации *H. pylori* и воздействия местно на воспалительный процесс;
- стимулировать процессы регенерации;
- улучшить метаболические процессы в СО гастродуоденальной зоны;
- скорректировать секреторно-моторные нарушения;
- восстановить нейрогуморальную регуляцию.

Сочетанное воздействие на организм человека комплекса наследственных и неблагоприятных факторов внешней среды (психоэмоциональный стресс, инфекция *H. pylori* и др.) приводит к срыву механизмов местной гастродуоденальной системы саморегуляции [7, 8]. При этом нарушается секреторная и моторная деятельность гастродуоденальной зоны, ухудшается регионарное кровоснабжение и трофика тканей, что создает условия для ацидопептической (кислой) «агрессии». В результате на ограниченном участке СО снижается резистентность, что обусловлено нарушением местной микроциркуляции, микротромбозом, ишемией с образованием микроинфарктов; повышением ретродиффузии ионов водорода и др. [9].

Знания о защитных механизмах СО гастродуоденальной зоны – цитопротекции и возможности влиять медикаментозно и немедикаментозно на эти механизмы постоянно дополняются новыми данными. Изначальный исторический постулат о наличии защищающей поверхность СО щелочного слоя был дополнен концепцией двухкомпонентного защитного слоя – щелочной слизи и активно регенерирующего эпителия. Далее продемонстрированная секреция бикарбонатов СО желудка была дополнена обнаружением секреции бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке. Нарушение слизисто-бикарбонатного

- **Таблица 1.** Механизм влияния MMSCl на гастродуоденальную зону
- **Table 1.** The mechanism of action of MMSCl on the gastroduodenal zone

Защита и восстановление клеток гастродуоденальной зоны (стимуляция процессов цитопротекции и репарации)	Отдает свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза [11]
	Влияет на холиновый обмен [11, 12]
	Стимулирует выработку муцина клетками СО, что способствует повышению ее защитной функции от факторов агрессии внутренней и внешней среды [11, 13]
	Активизирует процессы восстановления клеток СО, стимулирует процессы регенерации клеток гастродуоденальной зоны [13, 14]
Нормализация кислотно-пептического фактора (уменьшение симптомов диспепсии при гипер- и гипоацидности)	Метилирует гистамин (стимулирующий продукцию соляной кислоты), превращая его в неактивную форму – метил-гистамин, что ведет к уменьшению секреции соляной кислоты и снижает вероятность повреждения клеток гастродуоденальной зоны [15–17]
	При гипоацидности MMSCl стимулирует секрецию соляной кислоты [15–17]
Защита гастродуоденальной зоны (цитопротекция)	MMSCl обладает антиоксидантной активностью, задерживая процессы перекисного окисления липидов, и защищает клетки СО гастродуоденальной зоны от агрессивного воздействия этанола и его производных, а также других агрессивных факторов (лекарственные препараты с повреждающим действием на СО, эндоинтоксикация при почечной и печеночной недостаточности и др.) [13, 18, 19]
Защита клеток печени (липотропный эффект)	MMSCl обладает липотропным действием, оказывая защитное действие на клетки печени. Снижает уровень общего холестерина и ЛПНП в крови. Стабилизирует проницаемость клеточных мембран, препятствуя жировой инфильтрации печени, улучшает углеводный, белковый и липидный обмен, что особенно важно у коморбидных пациентов при сочетанной патологии сердечно-сосудистой, эндокринной системы и заболеваниях органов пищеварения, а также при симптоматических гепатогенных повреждениях гастродуоденальной зоны [20–23]

барьера приводит к прорыву в слизистую H^+ ионов и возникновению обратной диффузии. В просвете желудка концентрация H^+ ионов в 1 млн раз выше, чем в крови, что приводит к существенному повреждению СО гастродуоденальной зоны. При этом тучными клетками высвобождаются биологически активные вещества, вызывающие микроциркуляторные расстройства, создающие очаги ишемии, с последующим возможным язвообразованием. После установления патогенной роли *H. pylori* было доказано его прямое негативное действие на цитопротекцию: нарушение гидрофобных свойств слизи (путем гидролиза фосфолипидов), торможение секреции бикарбонатов, несбалансированная активация пролиферации и апоптоза эпителиоцитов и т. д. Известно, что никотин усиливает секрецию пепсина и снижает секрецию бикарбонатов, увеличивает частоту дуоденогастрального желчного рефлюкса. Кроме того, курение увеличивает оксидативный стресс, что неблагоприятно сказывается на риске возникновения гастродуоденита и идиопатической пептической язвы. Отмечается тесная связь возраста и риска эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, что связывают с возрастным снижением синтеза простагландинов, обеспечивающих защитную функцию слизистого барьера желудка. Чем старше пациент, тем более часто обозначается проблема коморбидности: наличие у пациента одновременно хронической сердечной недостаточности, инсулинорезистентности и сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронической мезентериальной ишемии, портальной и нефрогенной гастропатии и др., которые увеличивают риск развития пептической эрозии и язвы. Психологический стресс также является важным провоцирующим фактором возникновения или обострения уже имеющихся заболеваний органов пищеварения в целом и патологии гастродуоденальной зоны в частности [6, 8].

Защитные факторы гастродуоденальной СО включают несколько уровней: предэпителиальная защита, или слизисто-бикарбонатный барьер; эпителиальная защита – покровный эпителий, формирующий анатомический барьер на пути факторов агрессии, субэпителиальная защита как тканевой комплекс клеток и матрикса собственной пластины. Прогрессирующие процессы атрофии СО, связанные с изменением кислотопродуцирующей функции, изменяют качественный и количественный состав желудочной и кишечной микробиоты, на что влияет также длительное неконтролируемое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Гастродуоденальная координация в норме обеспечивает сохранную защитную функцию СО. Одним из ключевых защитных факторов служит секреция муцинов эпителиоцитами СО. Дегградация муцинов может быть обусловлена нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и инфекцией *H. pylori*. Снижение продукции муцинов может являться следствием уменьшения выраженности простагландин-зависимых эффектов и активности оксидазот-эргической системы [10].

На сегодняшний день интерес практикующих врачей привлек препарат на основе капустного сока – S-метилметионинсульфония хлорид (Гастрарекс). S-метилметионинсульфония хлорид (MMSCl) – витаминоподобное соединение, является активированной формой незаменимой аминокислоты метионина, необходимого для синтеза всех белковых соединений организма человека, и активно влияет на секреторную и репаративную функцию желудка, что отражено в *таблице 1* [9].

MMSCl в организме человека не синтезируется и должен поступать извне, в т. ч. с содержащими его продуктами питания: белокочанная капуста и ее сок, спаржа, брокколи, сок свежего картофеля, моркови, сельдерея,

свеклы, зелень петрушки и укропа, перья зеленого лука, томаты, бананы, зеленый чай, сырые желтки, сырое молоко, печень и пр. Суточная норма потребления ММССI зависит от возраста, пола [9].

Пациенту с обострением язвенной болезни или гастродуоденита обычно рекомендуется диета № 1 (табл. 2) на срок до 1–2 нед. с дальнейшим расширением рациона питания.

Диета строится по принципу химического и термического щажения. Применение механически щадящих диет при язвенной болезни и гастродуодените не всегда обоснованно, особенно при упорном торпидном течении. При этом многие продукты питания, содержащие ММССI, противопоказаны при обострении язвенной болезни и гастродуоденита, могут усиливать вегетативные расстройства, диспепсию [9].

В 1948 г. G. Cheney сообщил об эффективном применении ежедневного употребления 1 л сока свежей капусты в комплексе терапии (белладонна, анальгетики, седативные средства, щелочи) у 200 пациентов с язвенной болезнью желудка [24]. В результате исследования

G. Cheney обнаружил, что в группе пациентов, систематически употреблявших содержащийся в капусте антиязвенный витамин U (U-ulcer), сроки выздоровления были в два раза короче, чем в группе контроля, принимавшей стандартную терапию без дополнительного приема капустного сока [25–29]. Работы G. Cheney положили начало применению витамина U при лечении язвенной болезни в клиниках Италии, Германии, Болгарии. Результаты 5-летних исследований показали, что дополнение диеты витамином U (S-метилметионин) может предупредить образование язв и/или лечить язву [29]. G. Wurzel исследовал эффективность ММССI при лечении язвы желудка у 37 пациентов, в т. ч. с гипоацидностью, среди которых 31 пациент был излечен полностью [30, 31]. S. Yamagata и et al. опубликовали результаты лечения 22 пациентов (14 пациентов с язвой желудка и 8 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки), которые в течение 3 нед. принимали 3 раза в день 75 мг ММССI после приема пищи. Другой группе из 27 пациентов (9 пациентов с язвой желудка и 18 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки) ежедневно 1 раз в течение 3 нед. во-

● **Таблица 2.** Вариант диеты № 1 для пациентов с обострением язвенной болезни, гастродуоденита

● **Table 2.** Diet number 1 for patients with acute peptic ulcer disease, gastroduodenitis

Диета № 1		
Показания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозии желудка, хронический и острый гастрит, гастродуоденит, повышенная и сохраненная секреция желудочного сока		
Можно	Виды продуктов	Нельзя
Пшеничный хлеб из муки высшего и 1 сорта вчерашней выпечки или подсушенный, сухие бисквиты, печенье. Печеные пирожки с яблоками, отварным рисом или рыбой и яйцами, джемом, ватрушка с творогом	Хлеб	Ржаной или любой свежий хлеб, изделия из сдобного или слоеного теста
На обезжиренном слабом мясном или рыбном бульоне с добавлением слизистых отваров круп, вареного и протертого мяса, паровых кнелей и фрикаделек	Супы	Супы с крупой, овощами, макаронными изделиями, молочные, крепкие и жирные бульоны
Нежирные сорта мяса, птицы без кожи, паровые или сваренные на воде котлетки, кнели, фрикадельки. Фарш с вареным рисом. Суфле из отварного мяса	Мясо	Жирные сорта мяса, мясо куском, колбасы, копчености и другие мясные продукты
Нежирные виды свежей рыбы куском или рубленые (кнели, фрикадельки, котлеты), сваренные на пару или воде	Рыба	Жирные виды, соленая рыба, икра, консервы
Свежеприготовленный кальцинированный или пресный протертый творог, паровое суфле	Молочные продукты	Цельное молоко и другие молочные продукты
Отварные и паровые протертые овощи	Овощи	В сыром виде Исключают соусы и пряности
Протертые каши на воде или обезжиренном бульоне – рисовая, овсяная, гречневая, из крупяной муки	Каши	Пшено, перловая, ячневая крупа, макаронные изделия, бобовые
До 1–2 в день, всмятку, паровой омлет и в блюда	Яйца	Вкрутую, сырые, жареные
Кисели и желе из черники, кизила, черемухи, айвы, груш. Протертые сырые яблоки. Сахар ограниченно	Ягоды, фрукты, сладости	Фрукты и ягоды в натуральном виде, мед, варенье и другие сладости
Чай, особенно зеленый. Отвары из шиповника, сушеной черники, черной смородины, черемухи, айвы. При переносимости – разведенные свежие соки, кроме винограда, слив и абрикосов	Напитки	Кофе и какао с молоком, газированные и холодные напитки

Режим питания: пищу варят или готовят на пару и используют в жидком или пюреобразном теплом виде, прием пищи до 5–6 раз в сутки

дили в/м 1 мл 10% раствора ММССЛ. В обеих группах достигалось от 50 до 100% исчезновение симптомов желудочной диспепсии: боли, изжога, снижение аппетита и пр. Уменьшение размеров язвенной ниши отмечалось в 84,3% случаев при приеме таблетированных форм ММССЛ и в 73,4% случаев при инъекционном введении ММССЛ [31, 32]. U. Nakamura et al. опубликовали данные по эффективности лечения 18 амбулаторных пациентов с язвой желудка при ежедневном приеме 6–9 таблеток 25 мг ММССЛ. Симптомы диспепсии исчезли в 91% случаев, сроки рубцевания язвы желудка в среднем составили 33 дня, положительный результат был отмечен в 87% случаев [31, 33]. Аналогичные данные были продемонстрированы и в исследовании отечественных авторов. Так, Е.И. Самсон и соавт. применили ММССЛ при лечении язвенной болезни в группе из 72 пациентов в возрасте 20–24 года и с длительностью заболевания 5–10 лет (66 случаев локализации язвы в двенадцатиперстной кишке и 6 случаев – с локализацией язвы в желудке). Результаты исследования показали, что после однократного применения ММССЛ выявляется тенденция к уменьшению кислотной продукции желудка. Изучение в динамике показателей секреторной функции желудка на фоне применения ММССЛ выявило нормализацию показателей пепсина в желудочном соке и нормализующее влияние ММССЛ на моторику желудка, нормализацию активности амилазы. Это способствовало устранению болевого и диспептического синдромов у всех пациентов [34, 35].

К. Sato et al. предположили, что действие ММССЛ обусловлено богатой энергией группы сульфония, являющейся активным донатором метильных групп для различных синтезов и укрепления СО гастродуоденальной зоны, повышением устойчивости к действию таких факторов агрессии, как соляная кислота и пепсин. К. Sato предположил, что ММССЛ благоприятно действует на тиминовый и холиновый обмен, благодаря этому улучшается метаболизм СО желудка, что и повышает ее сопротивляемость изъязвлению, а при возникновении язвы ускоряет ее заживление [31, 36]. R. Suzue провел исследование действия ММССЛ на инактивирование гистамина. Гистамин оказывает стимулирующее действие на вегетативную нервную систему и секреторную функцию слизистой желудка. Гистамин используется при создании экспериментальных язв желудка у лабораторных животных, он считается важным патогенетическим агентом возникновения язв желудка у человека. Таким образом, механизм инактивации гистамина *in vivo* представляет интерес для выяснения механизма противоязвенного действия препаратов ММССЛ [31, 37].

Гистаминовые язвы желудка у животных, получавших ММССЛ, менее обширны, меньше по размерам. Так, К.А. Мещерской в эксперименте язва желудка была вызвана введением с помощью зонда специальной смеси в желудок 20 крысам. Предварительно первой группе из 10 крыс вводили зондом 1 мл на 100 г массы тела 10% раствор ММССЛ, другой группе из 10 крыс вводили в том же объеме дистиллированную воду. В результате проведенного экспериментального исследования было показа-

но, что в первой группе язвы желудка возникали в 7 раз реже, чем в группе контроля. Размеры язв в первой группе были значительно меньше размеров язв в группе контроля. Визуальные изменения СО желудка (гиперемия СО, утолщение складок) были более выражены в группе контроля по сравнению с первой группой животных, получавших ММССЛ перед индуцированием экспериментальной язвы. Таким образом, было показано, что S-метилметионин как активный метилирующий агент проявляет ряд свойств: метилирует гистамин, превращая его в неактивный метилгистамин и тем самым оказывая болеутоляющее действие, сдерживает уровень холестерина в крови при повышенном его поступлении и удаляет из аорты отложения липидных бляшек [31, 38].

T. Ichikawa et al. в 2008 г. в ходе экспериментального исследования на крысах показали, что ММССЛ увеличивает иммунореактивность и синтез муцина СО желудка, тем самым повышая эффективность лечения язвенной болезни [31, 39]. В исследовании Е.С. Головановой был подтвержден цитопротективный механизм ММССЛ, обусловленный ускорением сульфгидрильными группами секреции глубокого муцина и увеличением поверхности муцина [15].

Установлена наиболее эффективная доза противоязвенного действия ММССЛ – 1 г/кг. В дозе 300–500 мг/кг ММССЛ способствует профилактике возникновения язвы желудка.

В настоящее время доказано положительное действие ММССЛ при проведении профилактики и лечения хронического гастрита. Так, в исследовании, проведенном Х.Х. Мансуровым и И.И. Пинхасовым, было показано, что у 54 пациентов с хроническим гастритом и гиперацидностью с длительностью заболевания более 5 лет на 3-й день приема витамина U уменьшались болевые симптомы, тошнота, метеоризм, восстанавливался стул. Авторы определили, что уменьшению проявлений симптоматики хронического гастрита способствовало противовоспалительное действие витамина U на СО желудка, кроме того, улучшалась функция железистого эпителия [31, 40].

В исследовании, проведенном Ю.П. Франком и П.И. Коржуковой, у 31 пациента с хроническим гастритом на фоне приема витамина U полностью исчезали болевой синдром и тошнота в первые 10 дней приема препарата [18]. Применение ММССЛ в комплексном лечении пациентов с гастритом показало хорошие результаты: улучшалось морфологическое состояние СО желудка, отмечалась отчетливая тенденция к нормализации функции железистого эпителия, уменьшение или полное исчезновение диспептических жалоб, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии гастрита [31, 41].

При назначении ММССЛ следует учитывать его лекарственные взаимодействия, особенно важные у коморбидных пациентов. Так, ММССЛ в комбинации с фамотидином и витаминами группы В ускоряет заживление язв СО желудка [9, 39]. ММССЛ улучшает обмен водорастворимых витаминов группы В (В₆, В₁₂, бетаина). Возможно сочетание ММССЛ с холиноблокаторами. Одновременный прием ММССЛ и антибиотиков не нарушает процесс усвоения

витамина U в организме. MMSCl повышает эффект фуразолидона, ланатозида Ц, усиливает антиангинальное действие нитроглицерина. Никотиновая кислота совместно с MMSCl потенцирует выработку адреналина. При одновременном приеме с MMSCl снижается действие леводопы. Усвоение MMSCl ухудшается при одновременном назначении с антацидами [9].

Выбор тактики лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта должен проводиться с учетом комплаентности пациента – его готовности, желаний выполнять рекомендации врача в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты, изменения образа жизни, устранения возможных факторов агрессии для СО гастродуоденальной зоны [42]. Следует также учитывать, что по своей психоэмоциональной неудовлетворенности пациенты гастроэнтерологического профиля занимают ведущее место среди пациентов с патологией внутренних органов. Так, у пациентов с заболеваниями органов пищеварения встречаются следующие психопатологические нарушения: депрессивное и генерализованное тревожное расстройства, специфические фобии, панические состояния, шизотипическое и ананкастное расстройства личности, ипохондрическое расстройство и легкие когнитивные отклонения. Указанные психопатологические нарушения обуславливают сложность соблюдения пациентами терапевтических, профилактических и реабилитационных рекомендаций, что требует новых комплексных подходов к ведению таких пациентов, в некоторых случаях – привлечения к ведению пациента психолога, психотерапевта и даже психиатра [43]. В проведенных исследованиях было идентифицировано порядка 250 факторов, обуславливающих комплаентность пациентов, что указывает на трудности в решении данной проблемы [44]. Так, к предикторам низкой комплаентности авторы отнесли наличие депрессивных и когнитивных нарушений, бессимптомное течение заболеваний, сложности в установлении конструктивных отношений между врачом и пациентом, недостаточное осознание пациентом причин своего заболевания, отсутствие веры в эффективность лечения [44, 45]. Среди пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта преобладают пациенты с низким уровнем приверженности лечению. По данным авторов, предикторами низкой комплаентности среди социально-психологических факторов являлись конфликтные отношения в семье, неконструктивная модель детско-родительских отношений, трудовая занятость, отсутствие высшего образования у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет. Выявление параноидного и ананкастного расстройств личности также сопутствовало низкой приверженности лечению. Такие факторы, как многочисленные жалобы, многократные госпитализации, смена лечащего врача из-за разногласий по поводу диагноза и лечения, длительность заболевания более 2 лет, недостаточная информированность о своем заболевании и назначенных лекарственных средствах также обнаруживались у пациентов с низкой комплаентностью [44]. Учет индивидуальных психологических особенно-

стей помогает пациентам лучше воспринимать и перерабатывать информацию, если она имеет для них четкую практическую направленность. Помогает в этом плане и аутогенная тренировка, которой пациент может быть обучен в условиях Центров здоровья или дневных стационаров, а также при проведении санаторно-курортного лечения. Аутогенная тренировка оптимизирует психоэмоциональную сферу, позволяет создать новые условно-рефлекторные связи, сформировать положительную динамику, изменить вкусовой стереотип. Это объясняется тем, что при аутогенной тренировке пациенты обучаются использовать свои внутренние психофизиологические резервы – механизмы саморегуляции психоэмоциональной сферы.

Активно обсуждая с пациентом комплексное применение лекарственных средств при заболеваниях гастродуоденальной зоны, врачи-клиницисты недостаточно разрабатывают и информируют пациента о возможностях индивидуальной диетотерапии, лечебной физкультуры, бальнеологических факторов, санаторно-курортного лечения. В то же время известно, что для эффективного лечения, профилактики осложнений и рецидивов заболеваний желудочно-кишечного тракта большое значение имеют реабилитационные мероприятия, их преемственность и комплексность, где связующим звеном является амбулаторная помощь. Пациенту, особенно в условиях мегаполиса, трудно бывает организовать оптимальный режим питания, соблюдать диету, даже если он настроен на такое изменение своей жизни. Большинству пациентов крайне трудно отказаться от уже выработанных привычек. При этом применение MMSCl в качестве дополнительного компонента комплексной терапии и профилактики гастрита, гастродуоденита, язвенной болезни в виде натурального нутриента – того же капустного сока требует организационных и временных затрат, трехкратного приема в течение дня, что малореально для трудоспособного пациента. Альтернативой капустному соку, содержащему витамин U, может явиться применение препаратов, которые витамин U содержат. Примером такой тактики является препарат MMSCl – Гастрарекс (300 мг метилметионинсульфония хлорида), который может применяться внутрь во время еды взрослым по 1 капсуле в день сроком до 1 мес., при необходимости повторение курса приема возможно через месяц. В лечебных, профилактических и реабилитационных программах MMSCl – Гастрарекс может быть рекомендован пациентам для:

- цитопротекции СО гастродуоденальной зоны от влияния факторов агрессии;
- оптимизации кислотной продукции при гипер- или гипоацидности;
- улучшения секреторной и моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки;
- уменьшения проявлений диспепсии и тем самым улучшения качества жизни пациентов;
- улучшения углеводного, белкового и липидного обмена в печени, что особенно важно у коморбидных пациентов.

Реабилитация пациентов должна начинаться с момента первичного выявления патологии гастродуоденальной зоны или ее рецидива и быть направлена на достижение стойкой ремиссии и восстановление структурно-функциональных нарушений. Наряду с амбулаторным гастроэнтерологом вопросами реабилитации пациентов с патологией органов пищеварения у взрослых занимается прежде всего врач общей практики или участковый терапевт. Фармакологические препараты, содержащие в своем составе ММССЛ, показавшие свою эффективность в клинических исследованиях и успешно применяемые во многих странах мира [46], могут быть использованы в

комплексе мероприятий при создании лечебных, профилактических и реабилитационных программ наряду с амбулаторными гастроэнтерологами и специалистами первичной медико-санитарной помощи при активном участии в реализации этих программ самих пациентов и их достаточной комплаентности. Комплаентность пациента может существенно повыситься при разъяснении ему лечащим врачом эффективности препаратов, содержащих ММССЛ, для улучшения течения заболевания, ускорения процессов купирования симптоматики и тем самым повышения качества жизни.



Поступила/Received 20.03.2019

Клинический случай предоставлен А.А. Руновой

Информация об авторе

Рунова Антонина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, консультант Нижегородского герiatricкого центра (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 3»); тел.: +7 (831) 218-80-68, доб. 379, 530; e-mail: ruaa5@mail.ru

Больная С., 67 лет.

Диагноз: ИБС, стенокардия 2 КФК; атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, НК 2А (2 ФК); дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. Гипертоническая болезнь 2 ст., 1 степень (с коррекцией), риск 4.

Больная получает сердечно-сосудистые препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), бета-адреноблокаторы (бисопролол), статины (аторвастатин). С целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний больной рекомендован постоянный прием ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 100 мг + ингибитор протонной помпы (пантопрозол 20 мг 2 р/сут) для профилактики желудочно-кишечных кровотечений. Больная обратилась с жалобами на симптомы диспепсии: тяжесть и боли в эпигастрии, отрыжку, тошноту, плохой аппетит.

При проведении ФГДС получены следующие данные: поражение желудка в виде очаговой гиперемии и пастозности слизистой оболочки антрального отдела желудка; анализ на Н.р. отрицателен. С учетом жалоб больной и данных ФГДС установлен диагноз хронического гастрита в фазе обострения (лекарственной этиологии: НПВП-гастропатия, полипрагмазия). Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП (В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев и др., 2014), решено добавить к получаемому ингибитору протонной помпы (пантопрозолу) гастропротекторы. При дополнительном обследовании у больной установлено противопоказание для приема ранее известных гастропротекторов – препаратов висмута, а именно

снижение рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м² (у больной рСКФ = 73 мл/мин/1,73 м²). Больной назначен дополнительно гастропротектор метилметионинсульфония хлорид (ММССЛ) в суточной дозе 300 мг (по 1 капсуле в день во время еды). ММССЛ (Гастрарекс) защищает и восстанавливает слизистую оболочку желудка, снижает кислотность желудочного сока, нормализует моторику желудка и кишечника. Препарат разрешен к применению взрослым пациентам, продолжительностью приема 1 месяца. Противопоказания для ММССЛ: индивидуальная непереносимость, период беременности и лактации (не изучался). Через 3 дня терапии симптомы диспепсии уменьшились и полностью исчезли к концу 2-й нед. приема. Никаких побочных эффектов не наблюдалось. Рекомендовано продолжить прием метилметионинсульфония хлорида (ММССЛ – Гастрарекс) еще 2 нед.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *РЖГТК*. 2016;26(6):40-54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for diagnosis and treatment of peptic ulcer. *RJGGT*. 2016;26(6):40-54.] (In Russ.)
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2012;4:17-26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N. Important practical results and current trends in the study of diseases of stomach and duodenum. *Ros. Journal. Gastroenterol., Hepatol. I Koloproktol.* 2012;4:17-26.] (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *РЖГТК*. 2018;28(1):55-77. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. The Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *RJGGK*. 2018;28(1):55-77.] (In Russ.)
- Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;5:99-106. [Bordin D.S., Masharova A.A., Khomeriki S.G. Chronic gastritis: a modern view of the old problem. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2012;5:99-106.] (In Russ.)
- Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, 2011;84:102-113.
- Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и соавт. Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека*. 2009;8:50-54. [Yakovenko

GASTRAREX ГАСТРАРЕКС

СТРАТЕГИЯ МЯГКОЙ ЗАЩИТЫ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ
ХЛОРИД СПОСОБСТВУЕТ:

- **Защите и регенерации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки¹⁻³**
- **Улучшению секреторной функции¹⁻³**
- **Нормализации кислотности³**



1. Asha D. Patel and N. K. Prajapati. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. /Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012, 4 (1): 209-215.

2. А.П. Нестерова, Н.С. Тайц. «Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни». Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 53-60

3. В.Е. Анисимов и соавт. «Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.» Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 64-71.



RU.77.99.11.003.E.005122.1.1.18 от 20.11.2018. Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- E.P., Ivanov A.N., Illarionova Yu.V. et al. Chronic gastritis: diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2009;8:50-54. (In Russ.)
7. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013:85-107. [Zimmerman Ya.S. Peptic ulcer: actual problems of aetiology, pathogenesis, differentiated treatment. In the book: Unsolved and Controversial Problems of Modern Gastroenterology. M.: MEDpress-inform, 2013:85-107.] (In Russ.)
 8. Deding U., Ejlskov L., Grabas M.P.K., Nielsen B.J., Torp-Pedersenand C., Bøggild H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC Gastroenterology*. 2016;16:140. doi: 10.1186/s12876-016-0554-9.
 9. Пахомова И.Г. Возможности применения метилметионинсульфоната хлорида как компонента комбинированной терапии язвенной болезни и гастродуоденитов. *Медицинский совет*. 2018;14:28-32. [Pakhomova I.G. Potential use of methylmethioninesulfoniumchloride as a component of combination therapy for peptic ulcer and gastroduodenitis. *Meditsinskyi Sovet*. 2018;14:28-32.] (In Russ.)
 10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (*Резолюция Экспертного совета 12–13 марта 2016*). *РЖГК*. 2016;3:115-116. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Lopina O.D., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Romyantseva D.Ye., Simanenkov V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A. (Expert Advisory Body Resolution, March 12–13, 2016) The role of violation of protective factors in the development of acid-related diseases. *RJGGK*. 2016;3:115-116.] (In Russ.)
 11. Asha D., Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin U. *J Chem Pharm Res*. 2012;4(1):209–215.
 12. Нестерова А.П., Тайц Н.С. Опыт применения витамина U в комплексном лечении язвенной болезни. Институт питания АМН СССР. Витамин U (S-Метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:53–60. [Nesterova A.P., Taitis N.S. Experience of using Vitamin U in the complex treatment of peptic ulcer. Institute of Nutrition of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Vitamin U (S-Methylmethionine) Origin, properties, use. M.: Nauka, 1973: 53-60.] (In Russ.)
 13. Watanabe T., Ohara S., Ichikawa T., Saigenji K., Hotta K. Mechanisms for cytoprotection by vitamin U from ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci*. 1996 Jan;41(1):49–54.
 14. The Photoprotective Effect of S-Methylmethionine Sulfonium in Skin/ Won-Serk Kim, Hyun-Min Seo, Wang-Kyun Kim et al. *SungInt. J. Mol. Sci*. 2015;16:17088–17100.
 15. Голованова Е.С. Клинический эффект и анализ некоторых сторон механизма действия отечественного препарата витамина U (S-метилметионина) при язвенной болезни. Пермь, 1974. [Golovanova E.S. Clinical effect and analysis of some aspects of the mechanism of action of the domestic vitamin U (S-methylmethionine) in peptic ulcer. Perm, 1974] (In Russ.)
 16. Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2012;4(1):209-215.
 17. Анисимов В.Е. и др. Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Витамин U (S-Метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:64–71. [Anisimov V.E. et al. The effectiveness of the use of domestic vitamin U in gastric ulcer and duodenal ulcer. Vitamin U (S - Methylmethionine) Nature, properties, application. M.: Nauka, 1973:64–71.] (In Russ.)
 18. Na Young Lee, Kui Young Park, Hye Jung Min et al. Inhibitory Effect of Vitamin U (S-Methylmethionine Sulfonium Chloride) on Differentiation in 3T3-L1 Pre-adipocyte. *Cell Lines Ann Dermatol*. 2012;24(1):49–54.
 19. Tunalı S., Kahraman S., Yanardag R. Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid. *Hum Exp Toxicol*. 2015 Sep.;4(9):904–910.
 20. Seri K., Matsuo T., Taniguchi T., Amemiya K., Kudo M., Saito G., Kato T. Hypolipidemic effects of S-methylmethionine (vitamin U) using arious experimental procedures. *Arzneimittelforschung*. 1980;30(10):1694–1703.
 21. Seri K., Matsuo T., Asano M., Sato R., Kato T. Mode of hypocholesterolemic action of S-methylmethionine (vitamin U) in mice. *Arzneimittelforschung*. 1979;29(12):1857–1858.
 22. Matsuo T., Seri K., Kato T. Comparative effects of S-methylmethionine (vitamin U) and methionine on choline-deficient fatty liver in rats. *Arzneimittelforschung*. 1980;30(1):68–69.
 23. Nakamura N., Uzawa H., Kanazawa K., Tamai Y., Tashiro Y., Koide M. Hypolipidemic effect of L-form S-methylmethionine sulfonium chloride in man. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(4):725–729.
 24. Cheney G. Effect of diet and cinchophen on production of experimental gastric ulcers in chicks. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 1040;45:190.
 25. Cheney G. Cinchophen gastric ulcers in chicks. *Arch. Int. Med.* 1942;70:532.
 26. Cheney G. Prevention of histamine – induced peptic ulcers by diet. *Stanford M. Bull.* 1948;6:334.
 27. Cheney G. Rapid healing of peptic ulcers in patient receiving freshcabbage juice. *Calif. Med.* 1949;70:10231–236.
 28. Cheney G., Waxler S.H., Miller J.J. Vitamin U therapy of peptic ulcer. Experience at San Quentin. *Prison California Medicine*. 1956;84(1):39–42.
 29. Chan H.L., Wu J.C., Chan F.K. et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:438–442.
 30. Wurzel G. *Arztl. Praxis*. 1969;8:14.
 31. Дроздов В.Н., Ших Е.В., Стародубцева А.К., Смолярчук Е.А. Хронический гастрит и идиопатическая пептическая язва, перспективы применения S-метилметионина (витамин U) в комплексной терапии. *Трудный пациент*. 2018;6(16):12-18. [Drozov V.N., Shikh E.V., Starodubtseva A.K., Smolyarchuk E.A. Chronic gastritis and idiopathic peptic ulcer, the prospects for the use of S-methylmethionine (vitamin U) in complex therapy. *Trudny Patsient*. 2018;6(16):12-18.] (In Russ.)
 32. Yamagata S., Takahasu S., Sato M., Nakatori T., Bytasu U. Библиограф. сборник. 1965; 2.
 33. Nakamura U., Hirobasi T., Bytasu U. Библиограф. сборник. 1965; 2.
 34. Самсон Е.И., Чернобровый В.Н., Лихачев В.А. Вопросы профилактики, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Чернобыцы, 1970. [Samson E.I., Chernobrobj V.N., Likhachev V.A. Issues of prevention, diagnosis and treatment of the digestive system diseases. Chernivtsi, 1970] (In Russ.)
 35. Самсон Е.И., Луканев Г.Д. Терапевтическая эффективность применения витамина U при язвенной болезни. Пермский медицинский институт. Витамин U (S-метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:96-101. [Samson E.I., Lukanev G.D. Therapeutic efficacy of vitamin U with ulcers. Perm State Medical Institute. Vitamin U (S-Methylmethionine) nature, properties, application. M.: Nauka, 1973:96-101.] (In Russ.)
 36. Sato K. *J. Clin. and Exp. Med.* 1956;36:1139.
 37. Suzue R. *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* 1967;45:201.
 38. Мещерская К.А. Фармакология и токсикология. 1954;17(5):26. [Meshcherskaya K.A. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1954;17(5):26.] (In Russ.)
 39. Ichikawa T., Ito Y., Saegusa Y., Iwai T., Goso Y., Ikezawa T., Ishihara K. Author information Effects of combination treatment with famotidine and methylmethioninesulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(3):488–492.
 40. Мансуров Х.Х., Пинхасов И.И. Результаты клинического испытания витамина U при язвенной болезни и хроническом гастрите. Витамин U (S-метилметионин). Природа свойства применение. М.: Наука, 1973:53–60. [Mansurov H.H., Pinhasov I.I. Результаты клинического испытания витамина U при язвенной болезни и хроническом гастрите. Витамин U (S-метилметионин). Природа свойства применение. М.: Наука, 1973:53–60.] (In Russ.)
 41. Франк Ю.П., Коржукова П.И. Применение витамина U у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (патогенез, диагностика, лечение). М.: 1981:110–116. [Frank Yu.P., Korzhukova P.I. The use of vitamin U in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis. Duodenal ulcer (pathogenesis, diagnosis, treatment). M.:1981:110–116.] (In Russ.)
 42. Диетология. Руководство. 5-е изд. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2017. 1104 с. [Dietology. Guide. 5th ed. Under the editorship of A.Yu. Baranovsky. SPb: Peter, 2017. 1104 p.] (In Russ.)
 43. Тихонов С.В. Предикторы низкой приверженности лечению у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2013;20(3):79-81. [Tikhonov S.V. Predictors of low treatment compliance in patients with gastroesophageal reflux disease. Bulletin of Saint Petersburg state Pavlov medical university. 2013;20(3):79-81.] (In Russ.)
 44. Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *РЖГК*. 2016;1:20-28. [Alekseeva O.P., Kasimova L.N., Goryacheva E.E. Adherence to therapy in patients with gastrointestinal tract pathology. *RJGGK*. 2016;1:20-28.] (In Russ.)
 45. Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактика преодоления [Электронный ресурс]. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2013;4:21. Режим доступа: <http://mprj.ru>. [Kremleva O.V. Problems of noncompliance in somatic clinical manifestations, overcoming technique [Electronic resource]. *Meditsinskaya Psikhologiya v Rossii: Elektron. Nauch. Zhurn* 2013;4:21 Accessed mode: <http://mprj.ru>.] (In Russ.)
 46. Kim K.T., Kim J.S., Kim M.-H. et al. Effect of Enhancers on in vitro and in vivo Skin Permeation and Deposition of S-Methyl-L-Methionine. *Biomolecules & Therapeutics*. 2017;25(4):434–440. doi: 10.4062/biomolther.2016.254.