

Гепатотоксичность в XXI веке, возможности коррекции

С.В. Оковитый, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

Л.В. Тарасова, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Россия

Ю.В. Цыганова, к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Россия

В статье описаны патогенетически обоснованные подходы к ведению пациентов с заболеваниями печени. Определены биологически активные добавки, способные оказать принципиальное влияние на развитие патологий паренхимы печени, раскрыт механизм реализации их терапевтического потенциала.

Ключевые слова: гепатотоксичность, сукцинат-метиониновый комплекс, гепатопротекторы, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция.

Hepatotoxicity in the XXI century, the possibility of correction

S.V. Okovity, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

L.V. Tarasova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University. I.N. Ulyanova, Russia

Yu.V. Tsyganova, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Chuvash State University. I.N. Ulyanova, Russia

Abstract: the article describes pathogenetically substantiated approaches to the management of patients with liver diseases. Biologically active additives that can have a fundamental impact on the development of liver parenchyma pathologies have been identified, and the mechanism for realizing their therapeutic potential has been disclosed.

Keywords: hepatotoxicity, succinate-methionine complex, hepatoprotectors, oxidative stress, mitochondrial dysfunction.

Заболевания печени и цирроз печени, как исход поражения печёночной паренхимы, представляют собой самостоятельную проблему общественного здравоохранения, поскольку уже долгое время являются одними из ведущих причин глобальной заболеваемости и смертности мирового населения с постоянной тенденцией к росту показателей (рисунок).

Рассматривая долгосрочные перспективы, бремя вирусных заболеваний печени с широким распространением вакцинации против вирусного гепатита В и методов лечения вирусного гепатита С, вероятнее всего, ощутимо снизится [1]. Чего нельзя сказать о хронических неинфекционных заболеваниях печени, определяющую роль в структуре которых занимают алкогольная болезнь печени (АБП), лекарственно-индуцированная болезнь печени (ЛБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Но, будь то вирусные гепатиты или хронические неинфекционные заболевания печени, первостепенное значение имеет понимание механизма развития повреждения ткани печени, гепатотоксичности, что позволит осуществить раннюю постановку диагноза, соответствующее адекватное лечение патологических

изменений и обеспечит наилучший прогноз для жизни и здоровья пациента.

Реализуя своё предназначение, печёночная ткань является барьером для внешних токсинов, в том числе, алкоголя, лекарственных препаратов, других ксенобиотиков, подвергается большому риску раз-

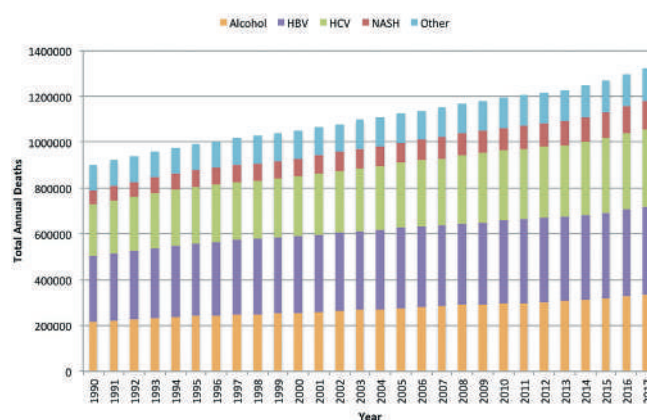


Рисунок. Количество случаев летальных исходов вследствие цирроза печени, с учётом этиологии процесса [1]

вития окислительного стресса, финалом изменений оказываются прогрессирующий фиброз и цирроз печени. Но механизмы развития, в зависимости от причины воздействия, могут быть разными. Только поняв сущность каждого процесса, мы сможем найти оптимальные способы предотвращения их последствий.

При холестатическом типе повреждения эндогенно образующиеся желчные кислоты в большом количестве вызывают немедленный некроз, в умеренно высоком — стимулируют транслокацию Fas-апоптозного антигена 1 из цитоплазмы в плазматическую мембрану и экспрессию мембранных рецепторов группы фактора некроза опухолей (TNF-R1, — R2, CD95, TRAIL-R2/DR5 (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand)) [3–5]. Происходит стимулированный гепатоцеллюлярный апоптоз, характеризующийся конденсацией хроматина, фрагментацией ДНК, реорганизацией цитоскелета, потерей контакта с экстраклеточным матриксом [6]. Также весьма важным представляется образование про-апоптотического белка Вах на мембранах митохондрий в зонах поражения, коррелирующего со степенью инфильтрации тканей воспалительными клетками [3]. Следовательно, апоптоз играет важную роль в общем процессе поражения печени при хронических гепатитах.

Активация клеток Купфера и инфильтрация нейтрофилов усиливают процессы гепатотоксичности. Клетки Купфера выделяют активные формы кислорода (АФК), цитокины и хемокины, запускающие образование тканевых форм и активацию нейтрофилов, а также обеспечивающие цитотоксический эффект лимфоцитов [2, 7]. Цитотоксические лимфоциты внедряют гранулы сериновых протеаз (гранзима и перфорины) внутрь клеток-мишеней, вызывая их гибель. Отмечено, что положительными по сериновым протеазам является небольшое число внутрипеченочных лимфоцитов и большая часть клеток Купфера. Значит, гранзим-зависимый и перфорин-зависимый апоптоз в печени осуществляется клетками Купфера [8, 9].

Печень экспрессирует многие изоформы цитохрома P450, включая CYP2E1, индуцируемый этанолом. CYP2E1 генерирует АФК, активирует многие токсикологически важные субстраты и может быть центральным путем, с помощью которого этанол вызывает окислительный стресс [2].

При токсичности ацетаминофена оксид азота (NO) поглощает супероксид с образованием пероксинитрита, который затем вызывает нитрование белка и повреждение тканей. У мышей с нокаутом индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) нитрование предотвращается, но вместо этого образование неочищенного супероксида вызывает токсическое перекисное окисление липидов [2].

Микровезикулярный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цитолитический гепатит связаны с митохондриальной дисфункцией, включая нарушение β -окисления жирных кислот в митохондриях, ингибирование митохондриального дыхания и повреждение митохондриальной ДНК. Индукция перехода мито-

хондриальной проницаемости (МП) является другим механизмом, вызывающим митохондриальную недостаточность, которая может привести к некрозу из-за истощения АТФ или каспазозависимого апоптоза, если истощение АТФ не происходит полностью [2]. Фиброз печени, в данном случае, стимулируется перекисным окислением липидов в гепатоцитах и лимфоцитах печени. Выделяемые при этом свободные радикалы активируют stellate клетки печени, которые, как и клетки Купфера, продуцируют фиброгенные цитокины, в том числе, ангиотензин II, IL-13 (с рецептором Ra2), трансформирующий ростовой фактор TGF- β 1 (Transforming Growth Factor). Активность процесса, в данном случае, имеет прямо пропорциональную связь со степенью фиброзирования ткани печени [10, 11].

Большинство изменений, регистрируемых в данном случае, могут быть зафиксированы и редактированы на ранних стадиях, на амбулаторном этапе. Современная рутинная клиническая практика не предполагает идентификацию начальных воспалительных изменений и детекцию степени фиброза печени исключительно по лабораторным тестам. Наибольшее значение может иметь комплексный подход, основанный на использовании эластографических методов исследования, с учётом оценки совокупности симптомов, объективных данных, лабораторных методов диагностики.

В настоящее время, в рамках фармакотерапии различных поражений печени, нет однозначно одобренных специфических препаратов. Для ряда заболеваний печени (например, НАЖБП), лечение, по сути, основано на оптимизации образа жизни (питания и физической активности). В этих условиях специфические биологически активные добавки к пище (БАД) могут способствовать улучшению морфологического и функционального состояния печени и, несмотря на большую вариабельность имеющихся данных, могут быть многообещающим вариантом адъювантной терапии при НАЖБП и других поражениях печени [12, 13]. Это предположение становится более обоснованным при одновременном применении БАД, действующих не только на печень, но и на модуляцию сердечно-сосудистого риска.

При этом, в идеале, БАД должны удовлетворять определенным параметрам [14]:

1. Иметь научно обоснованный состав компонентов.
2. Содержать идентифицируемые ингредиенты.
3. Быть безопасными (не превышать верхние уровни потребления питательных веществ или максимальные дозы других компонентов, а также не иметь нормируемых превышений по загрязняющим веществам).
4. Быть эффективными (по влиянию на твердые конечные точки, но минимально хотя бы по влиянию на суррогатные точки, оценке воздействия на здоровье).
5. Результаты их применения должны транслироваться в соответствующие рекомендации, нормативные акты и политику, обеспечивающую общественное здравоохранение.

Вне зависимости от того, принадлежат ли БАД к нутрицевтикам (применяемым для коррекции химического состава пищи человека) или парафармацевтикам (используемым для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем), они могут быть эффективным средством профилактики, а также дополнительного лечения больных при широко распространенных хронических заболеваниях [12, 13].

Среди БАД, применяемых при заболеваниях печени, наиболее хорошо изучены средства на основе силимарина [15], витамина Е [16,17], витамина D [18], омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [19, 20], катехина [15], коэнзима Q10 [21], берберина [22, 23], куркумина [24], ресвератрола [25, 26] и про-, пре- и синбиотиков [17, 27].

Основные механизмы действия БАД при заболеваниях печени включают антиоксидантное действие, противовоспалительный и антифибротический эффект, способность модулировать липидный профиль [28–30]. Потенциально это может способствовать разрешению или уменьшению прогрессирования жировой болезни печени.

Новым подходом к коррекции функционального состояния печени при нарушении ее функции в результате воздействия интенсивных физических нагрузок, чрезмерного потребления алкоголя, приема лекарств, стрессов, неправильного питания может быть использование БАД, позволяющих корригировать явления митохондриальной дисфункции в гепатоцитах. Разработка таких БАД укладывается в концепцию «митохондриальных нутриентов», подразумевающую поступление в организм достаточного количества питательных веществ, участвующих в поддержании надлежащей функции митохондрий. Такие вещества могут улучшать метаболизм митохондрий, их биогенез и антиоксидантную способность. Эти эффекты ценны для противодействия митохондриальной дисфункции, развивающейся на фоне воздействия неблагоприятных факторов, ожирения [31].

Янтарная кислота, при использовании в составе БАД, способна влиять, в первую очередь, на митохондрии, что подтверждается анализом метаболических путей, демонстрирующих влияние экзогенного сукцината на уровни биотина и оксоглутаровой кислоты, зависящих от митохондриального дыхания [32].

Экспериментально показано, что использование экзогенного сукцината уменьшает выраженность диет-индуцированного ожирения и уменьшает системную непереносимость глюкозы, предопределяя возможность потенциального использования сукцината в качестве одного из адъювантов в лечении ожирения [33]. При этом сукцинат сам по себе или в комбинации с лираглутидом, усиливал липолиз, вызывая изменения в профиле жирных кислот со средней и длинной цепью. Комбинация сукцината и лираглутида приводила к большему снижению потребления пищи, что сопровождалось уменьшением массы тела [32].

Одновременно сукцинат может выступать как термогенная молекула, стимулируя продукцию тер-

могенина (разобщающий белок 1, UCP1), что приводит к значительному увеличению энергетических затрат всего организма. При этом поглощение сукцината тканями (в том числе термогенной жировой тканью) происходит достаточно интенсивно, что не позволяет активироваться провоспалительным путям [33, 34].

Важно отметить, что на фоне гиперкалорийной диеты, экзогенный сукцинат способствует снижению уровня циркулирующей глюкозы натощак. Кроме того, в печени мышей, получавших сукцинат с пищей, определялось меньшее отложение липидов [33].

Метионин — незаменимая аминокислота, которая играет ключевую роль в качестве регулятора ряда клеточных функций [35, 36]. Он метаболизируется главным образом в печени [37] и является одним из основных пищевых источников доноров метильных групп [38], что определяет целесообразность его экзогенного использования (в том числе, в составе БАД). На животных моделях дефицит метионина вызывает стеатоз в течение нескольких дней [39].

Метионин в организме участвует принципиально в двух типах реакций — первую он осуществляет без превращения в адеметионин, так как он является иницирующей аминокислотой в синтезе белка (трансляции). Взаимодействие метионина с первым кодоном мРНК является необходимым для создания первой пептидной связи будущего белка. При этом белковый метаболизм метионина является преобладающим, над липотропным [40]. Вторая функция — реализуемая через метильную группу и образование адеметионина (SAM) — это небелковые синтезы и обезвреживание биогенных аминов и некоторых лекарств. В частности, через образование SAM он участвует в образовании из этаноламина холина, который входит в состав лецитина и сфингомиелина, являющихся основными фосфолипидами клеточной мембраны. Возможно, что увеличенное поступление метионина к клеткам усиливает биосинтез фосфолипидов плазматических мембран, что уменьшает их повреждение [41, 42].

В экспериментальных исследованиях показано, что на фоне стеатоза печени использование метионина позволяет оптимизировать синтетические процессы в клетке, уменьшить выраженность оксидативного стресса и жировой инфильтрации [43].

При алкогольных поражениях печени у животных использование метионина уменьшало вызванные алкоголем гистологические изменения в печени, снижало содержание в паренхиме органа триглицеридов и увеличивало уровень АТФ [44].

Однако, следует учитывать, что использование мегадоз метитонина нерационально, так как в исследованиях на животных было показано, что они могут провоцировать стеатоз печени, увеличивать синтез и подавлять катаболизм липидов и гликогена, снижать активность ферментативных комплексов дыхательной цепи митохондрий (I и V) и синтез аденозинтрифосфата (АТФ), а также повышать окислительный стресс и воспаление в печени [45]. Это справедливо, по-видимому, и в отношении адеметионина, так как высокие концентрации метионина и SAM активируют

фосфопротеинфосфатазу 2A путем метилирования, что приводит к подавлению аутофагии, в то время как блокирование ее активности восстанавливало этот процесс [46].

Рибофлавин — витамин группы В (витамин В2), абсолютно необходимый для роста, развития и восстановления клеток. Рибофлавин в организме образует две коферментные формы — флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД), абсолютно необходимые для работы различных оксидоредуктаз. Эти ферменты тесно связаны с метаболизмом макромолекул в организме и играют решающую роль в переносе атомов водорода при биологическом окислении [47]. ФАД и ФМН действуют как коферменты для многих флавопротеинов в различных метаболических путях.

В митохондриальной цепи переноса электронов комплекс I (NADH-дегидрогеназа) и комплекс II (сукцинатдегидрогеназа) нуждаются для работы в ФМН и ФАД, соответственно. Рибофлавин также играет роль в некоторых других окислительно-восстановительных реакциях, включая бета-окисление жирных кислот (ацил-КоА-дегидрогеназа зависит от ФАД), окислительное декарбоксилирование пирувата и α -кетоглутарата (ФАД действует в качестве переносчика электронов в пируватдегидрогеназе/ α -кетоглутаратдегидрогеназе), восстановление окисленного глутатиона до его восстановленной формы (ФАД требуется глутатионредуктазе), восстановление тиоредоксина, катализируемое тиоредоксинредуктазой (ФАД является промежуточным переносчиком электронов между NADPH и тиоредоксином), и катаболизм холина (некоторые ферменты дегидрогеназы участвуют в этом пути, требуется ФАД) [48]. Рибофлавин также участвует в метаболизме некоторых витаминов, таких как пиридоксин, ниацин и фолиевая кислота, в их синтезе и активации [48]. Особую роль рибофлавин имеет для системы антиоксидантной защиты организма [49, 50].

У людей и животных единственным источником флавиновых нуклеотидов является экзогенный рибофлавин. Дефицит рибофлавина более распространен в странах с низким уровнем дохода, где потребление мяса и молочных продуктов невелико. Однако дефицит рибофлавина может встречаться и в развитых странах, в первую очередь у людей, практикующих жесткие диеты, при чрезмерном употреблении алкоголя, травмах и стрессах, сахарном диабете, заболева-

ниях щитовидной железы, некоторых онкологических заболеваниях [48, 51–53]. Недостаток этого фактора провоцирует развитие митохондриальной дисфункции, что влечет подавление энергопродукции в организме, влияет на всасывание железа, приводит к нарушению работы желудочно-кишечного тракта, нарушает работу головного мозга, угнетает ангиогенез и антиоксидантную защиту [54–56].

Важным представляется способность рибофлавина оказывать нейропротекторное действие, что особенно актуально, учитывая широкий спектр психоневрологических нарушений, развивающихся на фоне различных поражений печени, например при НАЖБП [57]. Точный механизм, с помощью которого рибофлавин действует как нейропротекторный фактор, пока неясен, однако, предполагается его участие в антиоксидантной защите, восстановлении функции митохондрий, образовании миелина, регуляции глутаматергической передачи [58].

Экспериментальные данные свидетельствуют о способности рибофлавина корректировать нарушения оксидативного статуса, оказывать нефро- и гепатопротекторное действие при развитии сахарного диабета у мышей [59]. При токсическом поражении печени дополнительное введение рибофлавина замедляло CCl₄-индуцированный фиброз печени за счет усиления функции митохондрий через сигнальные пути AMPK/PGC-1 α /HO-1 и митоген-активируемую протеинкиназу [60].

Кроме того, следует отметить, что рибофлавин может играть важную роль модулятора артериального давления, особенно у лиц с гомозиготным генотипом метилентетрагидрофолатредуктазы (участвующей в превращении гомоцистеина в метионин) MTHFR 677TT, имеющих повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. У таких людей добавка рибофлавина может значительно снизить систолическое АД на 5–13 мм рт. ст. [61].

Таким образом, исходя из имеющихся данных положительного воздействия каждой из вышеупомянутых молекул на состояние печени, с высокой долей вероятности можно утверждать, что комбинация нескольких таких компонентов, обладающих различными синергичными механизмами действия, может представлять собой новое адъювантное средство для коррекции различных неблагоприятных воздействий на печень.

Литература

1. Cheemerla S. [et al.]. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021; 17(5): 365-370. doi: 10.1002/cld.1061.
2. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I. [et al.]. Mechanisms of hepatotoxicity. Toxicol Sci. 2002 Feb;65(2):166-76. doi: 10.1093/toxsci/65.2.166.
3. Nurmagomayev M.S., Magomedova Z.S., Kagramanova Z.S. Chronic hepatitis in the clinic of internal diseases // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2016. — № 5 — Р. 77-91.
4. Смирнов О.А., Насыров Р.А., Радченко В.Г. [и др.]. О возможности комплексной этиологической диагностики хронического вирусного гепатита В и С // Архив патологии. — 2002. — Т.64. — № 3. — С.3-6.
5. Chevillard C., Moukoko C., Elwali N. [et al.]. IFN-g polymorphisms (IFN-g +2109 and IFN-g +3810) are associated with hepatic schistosomiasis // J. Immunol. — 2003. — V. 171. — N. 10. — P. 5596-5601.
6. Cao Y., Weaver J., Reddy C., Sordillo L. Selenium deficiency alters the formation of eicosanoids and signal transduction in rat lymphocytes // Prostaglandins Other Lipid mediat. — 2002. — V. 70. — N. 1-2. — P. 131-143.
7. Dalton J., Pearson J., Scott P. [et al.]. The interaction of gd T cells with activated macrophages is a property of the Vg1 subset. J. Immunol. 2003; 171: 6488-6494.
8. Gismondi A., Jacobelli J., Strippoli R., Mainiero F. 2003, Proline-rich tyrosine kinase 2 and Rac activation by chemokine and integrin receptor controls NK cell transendothelial migration. J. Immunol., V. 170, N.6, P. 3065-3073.
9. Корневский А. В., Милютин Ю. П., Жданова А. А. [и др.]. Масс-спектрометрический анализ протеома микровезикул из клеток натуральных киллеров линии NK-92 // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2018. — № 2. — С. 108-116.
10. Симбирцев А. С., Тотолян А. А. Цитокины в лабораторной диагностике // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2015. — № 2(11). — С. 82-98.
11. Мухаджиев А. А. Показатели неинвазивной диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2014. — № 4(13). — С. 74.
12. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutritional Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. Nutrients. 2018; 10(9): 1153. doi: 10.3390/nu10091153.

13. Wang LL, Zhang PH, Yan HH. Functional foods and dietary supplements in the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2023; 10: 1014010. doi: 10.3389/fnut.2023.1014010.
14. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*. 2018; 10(1): 41. doi: 10.3390/nu10010041.
15. Yang K, Chen J, Zhang T, Yuan X, Ge A, Wang S, Xu H, Zeng L, Ge J. Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022; 13: 949746. doi: 10.3389/fimmu.2022.949746.
16. Ji HF, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis. *Nutrition*. 2014; 30(9): 986-91. doi: 10.1016/j.nut.2014.01.016.
17. Komolafe O, Buzzetti E, Linden A, Best LM, Madden AM, Roberts D, Chase TJ, Fritche D, Freeman SC, Cooper NJ, Sutton AJ, Milne EJ, Wright K, Pavlov CS, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Nutritional supplementation for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 7(7): CD013157. doi: 10.1002/14651858.CD013157.pub2.
18. Guo XF, Wang C, Yang T, Li S, Li KL, Li D. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020; 11(9): 7389-7399. doi: 10.1039/d0fo01095b.
19. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, Huang ZM. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0162368. doi: 10.1371/journal.pone.0162368.
20. Musazadeh V, Karimi A, Malekhamdi M, Ahrabi SS, Dehghan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2023; 50(5): 327-334. doi: 10.1111/1440-1681.13750.
21. Dluudla PV, Orlando P, Silvestri S, Marcheggiani F, Cirilli I, Nyambuya TM, Mxinwa V, Mokgalaboni K, Nkambule BB, Johnson R, Mazibuko-Mbeje SE, Muller CJF, Louw J, Tiano L. Coenzyme Q10 Supplementation Improves Adipokine Levels and Alleviates Inflammation and Lipid Peroxidation in Conditions of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci*. 2020 May 4;21(9):3247. doi: 10.3390/ijms21093247.
22. Wei X, Wang C, Hao S, Song H, Yang L. The Therapeutic Effect of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016: 3593951. doi: 10.1155/2016/3593951.
23. Ren S, Ma X, Wang R, Liu H, Wei Y, Wei S, Jing M, Zhao Y. Preclinical Evidence of Berberine on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 742465. doi: 10.3389/fphar.2021.742465.
24. Ngu MH, Norhayati MN, Rosnani Z, Zulkifli MM. Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2022; 68: 102843. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102843.
25. Peng H, He Y, Zheng G, Zhang W, Yao Z, Xie W. Meta-analysis of traditional herbal medicine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016; 62(4): 88-95.
26. Jakubczyk K, Skonieczna-Żydecka K, Kałduńska J, Stachowska E, Gutowska I, Janda K. Effects of Resveratrol Supplementation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12(8):2435. doi: 10.3390/nu12082435.
27. Lavekar AS, Raju DV, Manohar T, Lavekar AA. Role of Probiotics in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017; 7(2): 130-137. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1233.
28. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med*. 2018; 64: 135-146. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.001.
29. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J*. 2019; 95(1129): 601-611. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136364.
30. Pan X, Wen SW, Kaminga AC, Liu A. Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 8848. doi: 10.1038/s41598-020-65051-8.
31. Khalil M, Shanmugam H, Abdallah H, John Britto JS, Galerati I, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Portincasa P. The Potential of the Mediterranean Diet to Improve Mitochondrial Function in Experimental Models of Obesity and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2022; 14(15): 3112. doi: 10.3390/nu14153112.
32. Gaspar RS, Delafiori J, Zuccoli G, Carregari VC, Prado TP, Morari J, Sidarta-Oliveira D, Solon CS, Catharino RR, Araujo EP, Martins-de-Souza D, Velloso LA. Exogenous succinate impacts mouse brown adipose tissue mitochondrial proteome and potentiates body mass reduction induced by liraglutide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023; 324(3): E226-E240. doi: 10.1152/ajpendo.00231.2022.
33. Mills EL, Pierce KA, Jedrychowski MP, Garrity R, Winther S, Vidoni S, Yoneshiro T, Spinelli JB, Lu GZ, Kazak L, Banks AS, Haigis MC, Kajimura S, Murphy MP, Gygi SP, Clish CB, Chouchani ET. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature*. 2018; 560(7716): 102-106. doi: 10.1038/s41586-018-0353-2.
34. Liu X, Chen Y, Zhao L, Tian Q, deAvila JM, Zhu MJ, Du M. Dietary succinate supplementation to maternal mice improves fetal brown adipose tissue development and thermogenesis of female offspring. *J Nutr Biochem*. 2022; 100: 108908. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108908.
35. Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. Methionine metabolism and liver disease. *Annu Rev Nutr*. 2008; 28: 273-93. doi: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155438.
36. Finkelstein JD. Methionine metabolism in liver diseases. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(5): 1094-5. doi: 10.1093/ajcn/77.5.1094.
37. Pacana T, Cazanave S, Verdianelli A, Patel V, Min HK, Mirshahi F, Quinlivan E, Sanyal AJ. Dysregulated Hepatic Methionine Metabolism Drives Homocysteine Elevation in Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0136822. doi: 10.1371/journal.pone.0136822.
38. Niculescu MD, Zeisel SH. Diet, methyl donors and DNA methylation: interactions between dietary folate, methionine and choline. *J Nutr*. 2002; 132(8 Suppl): 2333S-2335S. doi: 10.1093/jn/132.8.2333S.
39. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, Ogawa K, Ezaki T. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Nov; 6(12): 2683-96.
40. Snyder F, Cornatzer WE, Snyder C. Turnover rates of liver protein in rats with fatty livers as measured with 35S-methionine. *Biochim Biophys Acta*. 1959; 31(2): 562-4. doi: 10.1016/0006-3002(59)90040-x.
41. Slyschenkov VS, Shevalye AA, Liopo AV, Wojtczak L. Protective role of L-methionine against free radical damage of rat brain synaptosomes. *Acta Biochim Pol*. 2002; 49(4): 907-16.
42. Radziejewska A, Muzsik A, Milagro FI, Martínez JA, Chmurzynska A. One-Carbon Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Crosstalk between Nutrients, Microbiota, and Genetics. *Lifestyle Genom*. 2020; 13(2): 53-63. doi: 10.1159/000504602.
43. Birkner E, Zaleska-Fiolka J, Kasperczyk A, Kasperczyk S, Grucka-Mamczar E, Stawiarska-Pieta B, Birkner K. The influence of methionine, selenomethionine, and vitamin E on liver metabolic pathways and steatosis in high-cholesterol fed rabbits. *Biol Trace Elem Res*. 2007; 120(1-3): 179-94. doi: 10.1007/s12011-007-0070-4.
44. Parlesak A, Bode C, Bode JC. Free methionine supplementation limits alcohol-induced liver damage in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22(2): 352-8. doi: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb03660.x.
45. Yang Y, Lu M, Xu Y, Qian J, Le G, Xie Y. High dietary methionine intake may contribute to the risk of nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting hepatic H2S production. *Food Res Int*. 2022; 158: 111507. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111507.
46. Zubiete-Franco I, García-Rodríguez JL, Martínez-Uña M, Martínez-Lopez N, Woodhoo A, Juan VG, Beraza N, Lage-Medina S, Andrade F, Fernandez ML, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Ramos D, Falcon-Perez JM, Lopitz-Otsoa F, Fernandez-Tussy P, Barbier-Torres L, Luka Z, Wagner C, García-Monzón C, Lu SC, Aspihueta P, Mato JM, Martínez-Chantar ML, Varela-Rey M. Methionine and S-adenosylmethionine levels are critical regulators of PP2A activity modulating lipophagy during steatosis. *J Hepatol*. 2016; 64(2): 409-418. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.037.
47. Saedisomeolia A, Ashoori M. Riboflavin in Human Health: A Review of Current Evidences. *Adv Food Nutr Res*. 2018; 83: 57-81. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.002.
48. Gropper SS, Smith JL, Carr TP. Advanced Nutrition and Human Metabolism / 8th Ed. Cengage Learning, 2021. - 608 p.
49. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäuml H. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 950. doi: 10.3390/ijms21030950.
50. Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B₂) and oxidative stress: a review. *Br J Nutr*. 2014; 111(11): 1985-91. doi: 10.1017/S0007114514000178.
51. Anderson JJ, Suchindran CM, Roggenkamp KJ. Micronutrient intakes in two US populations of older adults: lipid research clinics program prevalence study findings. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(7): 595-600. doi: 10.1007/s12603-009-0169-8.
52. Powers HJ, Thurnham DI. Riboflavin deficiency in man: effects on haemoglobin and reduced glutathione in erythrocytes of different ages. *Br J Nutr*. 1981; 46(2): 257-66. doi: 10.1079/bjn19810031.
53. Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Yacoub N, Drewnowski A, Hercberg S. Breakfast type, daily nutrient intakes and vitamin and mineral status of French children, adolescents, and adults. *J Am Coll Nutr*. 1999; 18(2): 171-8. doi: 10.1080/07315724.1999.10718846.
54. Powers HJ, Corfe BM, Nakano E. Riboflavin in development and cell fate. *Subcell Biochem*. 2012; 56: 229-45. doi: 10.1007/978-94-007-2199-9_12.
55. Thakur K, Tomar SK, Singh AK, Mandal S, Arora S. Riboflavin and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(17): 3650-3660. doi: 10.1080/10408398.2016.1145104.
56. Olfat N, Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin is an antioxidant: a review update. *Br J Nutr*. 2022; 128(10): 1887-1895. doi: 10.1017/S0007114521005031.
57. Приходько В.А., Оковитый С.В. Психоневрологические нарушения при неалкогольной жировой болезни печени. 2022; 8(7): 64-77. doi: 10.18565/therapy.2022.7.64-77.
58. Huang SK, Lu CW, Lin TY, Wang SJ. Neuroprotective Role of the B Vitamins in the Modulation of the Central Glutamatergic Neurotransmission. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21(4): 292-301. doi: 10.2174/187512732066210902165739.
59. Alam MM, Iqbal S, Naseem I. Ameliorative effect of riboflavin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in type-2 diabetic mice: Mechanistic and therapeutic strategies. *Arch Biochem Biophys*. 2015; 584: 10-19. doi: 10.1016/j.abb.2015.08.013.
60. Tang N, Hong F, Hao W, Yu TT, Wang GG, Li W. Riboflavin ameliorates mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC1α/HO 1 signaling pathway and attenuates carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats. *Exp Ther Med*. 2022; 24(4): 608. doi: 10.3892/etm.2022.11545.
61. McAuley E, McNulty H, Hughes C, Strain JJ, Ward M. Riboflavin status, MTHFR genotype and blood pressure: current evidence and implications for personalised nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75(3): 405-14. doi: 10.1017/S0029665116000197.