

Хронический гастрит и идиопатическая пептическая язва, перспективы применения S-метилметионина (витамин U) в комплексной терапии

В.Н.Дроздов, Е.В.Ших, А.К.Стародубцева,
Е.А.Смолярчук
Первый московский медицинский
университет им. И.М.Сеченова, Москва

Статья содержит краткий обзор современных представлений о гастрите и идиопатической пептической язве и возможностей включения в комплексную терапию гастрита и пептических язв желудка и 12-перстной кишки S-метилметионина (витамина U). Приводятся данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о протективных свойствах витамина U, и клинических исследований эффективности данного препарата, которая, по мнению авторов этих исследований, достигает 92,3%.

Ключевые слова: пептическая язва, витамин U, S-метилметионин.

Chronic Gastritis and Idiopathic Peptic Ulcer – the Prospects of Using S-Methylmethionine (Vitamin U) in Complex Therapy

V.N.Drozdo, E.V.Shikh, A.K.Starodubtseva,
E.A.Smolyarchuk
I.M.Sechenov First Moscow State Medical
University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow

The article contains a brief review of modern concepts of gastritis and idiopathic peptic ulcer and discusses the possibility of S-methylmethionine (vitamin U) inclusion in complex therapy of gastritis and peptic ulcers of stomach and duodenum. The work presents data of experimental studies that indicate protective properties of vitamin U and clinical studies of the effectiveness of this drug, which, according to the authors of these studies, reaches 92.3%.

Keywords: peptic ulcer, vitamin U, S-methylmethionine.

За последние годы медицинской наукой был сделан значительный шаг вперед, позволивший на каче-

ственно новом уровне знаний пересмотреть представления о лечении многих заболеваний, в том числе гастрита и пептической язвы желудка.

Проблема хронического гастрита, как предъязвенного состояния, а также язвенная болезнь, остается главной в современной практической гастроэнтерологии [1].

Самым распространенным на сегодняшний день заболеванием желудочно-кишечного тракта является гастрит. Согласно данным ВОЗ, распространенность хронического гастрита составляет 5–6 тыс человек на 10 тыс населения. Но статистика учитывает только те случаи заболевания, когда пациент обратился к врачу.

Гастрит – воспаление слизистой оболочки – данное определение характеризует острый гастрит. Относительно хронического гастрита существует две точки зрения: согласно отечественной школы гастроэнтерологов – хронический гастрит является клинко-морфологическим понятием; вторая точка зрения: хронический гастрит – это чисто морфологическое понятие, а клинические проявления этого заболевания обозначают термином «неязвенная диспепсия», и данный симптомокомплекс относят в разряд функциональных нарушений [2].

Под морфологическим понятием хронического гастрита рассматривают нарушение процессов регенерации клеток эпителия и воспаление слизистой оболочки желудка, причем элементы воспаления в слизистой оболочке желудка могут либо присутствовать, либо отсутствовать.

На настоящий момент в основе патогенеза хронического гастрита принято считать наличие бактериальных, иммунологических и нейрогуморальных нарушений, которые проявляются на уровне слизистой оболочки желудка в виде поверхностного и атрофического гастрита.

Выделяют две основные формы хронического гастрита: поверхностный и атрофический.

Клинически хронический гастрит проявляется симптомами желудочной диспепсии (тяжесть в эпигастриальной области, переполнение, тошнота, отрыжка, неприятный привкус во рту, изжога).

Диагноз ставится на основании жалоб пациента и диагностических критериев: данных эндоскопического, морфологического, радиоиммунологического методов и определения кислотности.

Способы лечения варьируют в зависимости от этиологии и стадии болезни. Лечение гастрита проводят комплексно: лечебное питание и медикаментозные препараты, направленные на снятие клинических проявлений заболевания.

В последнее время стали обращать внимание на метилметионинсульфония хлорид (MMSCl, витамин U), его действие на метаболизм слизистой оболочки желудка.

Одним из безопасных и эффективных методов лечения является назначение S-метилметионинсульфония хлорида.

S-метилметионин (SMM) – витамин U – был получен в результате исследований американских ученых G.Cheney (1940–1950) и G.Cummings и соавт. (1946). Первые сообщения об эффективности сока капусты (SMM) появились в 40–50 годах прошлого века. Выделенное вещество, обладающее противоязвенным эффектом, назвали витамином U (от лат. ulcus – язва) [3–7]. В 1942 г. G.Cheney впервые определил роль витамина U в лечении пептической язвы, базируясь на результатах 5-летних исследований, показавших, что дополнение этого фактора к диете может предупредить образование язв и/или лечить язву [8].

Вещество и доза	Число животных	Число крыс с язвами	Общая площадь язв, мм ²
Витамин U 1 мл/100 г	10	1	1
Вода 1 мл/100 г	10	7	14,25

SMM является промежуточным звеном многих биосинтетических путей благодаря функциональной группе сульфония. S-метилметионин биосинтезируется из L-метионина, который сначала превращается в S-аденозилметионин, последующая конверсия, включающая замещение аденозильной группы метильной группой, катализируется ферментами метионин-S-метилтрансферазы. S-метилметионин синтезируется посредством метилирования метионина S-аденозилметионином (SAM), ко-продуктом такого синтеза является аденозилгомоцистеин.

S-метил-L-метионин (SMM), известный как витамин U, представляет собой функциональную сверхгидрофильную биомолекулу, имеющую катионную структуру с концевой группой α-аминокислоты. Природными источниками SMM являются в основном сырая капуста и зеленые овощи, такие как брокколи и сельдерей [9].

Обширные клинические испытания метилметионинсульфония хлорида, проведенные при лечении язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и гастритов, дали положительные результаты. Начиная с 1958 г. появились данные японских авторов об успешном применении солей MMSCl при лечении язвенной болезни и гастрита [10].

Было проведено большое количество экспериментальных исследований по изучению влияния метилметионинсульфония хлорида на развитие экспериментальной язвы желудка и 12-перстной кишки.

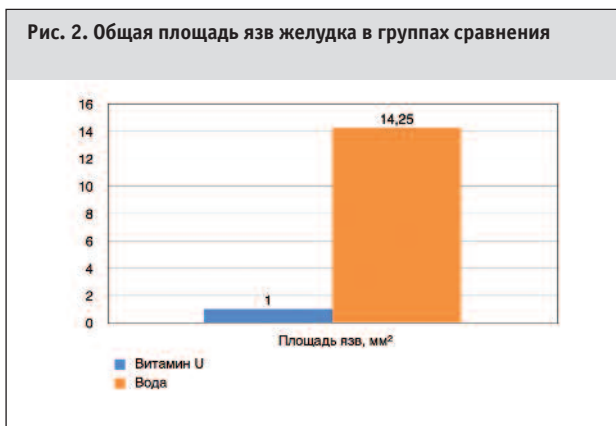
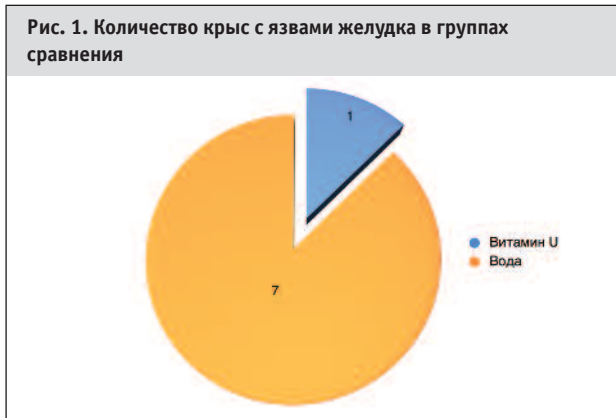
Так, К.А.Мещерской было проведено экспериментальное исследование противоязвенного действия витамина U [11]. Язва желудка была вызвана введением 20 крысам зондом в желудок специальной смеси. Предварительно 10 крысам вводили зондом 1 мл на 100 г массы тела 10% раствор MMSCl, другим 10 крысам вводили в том же объеме дисциллированную воду. Результаты опыта приводятся в табл. 1.

В результате экспериментального исследования получили данные, свидетельствующие, что при предварительном введении препарата, язва желудка возникает в 7 раз реже, чем в контрольной группе (рис. 1). Общая площадь язв в контрольной группе значительно больше, по сравнению с опытной (рис. 2). Слизистая желудков животных контрольной группы резко гиперемирована, складки утолщены. У животных опытной группы этих изменений не отмечалось.

Установлена зависимость противоязвенного действия препарата от применяемой дозировки. Доза MMSCl, дающая достоверный противоязвенный эффект, составляет 1 г/кг. В дозе 750 и 500 мг/кг препарат предупреждал язву желудка, доза 300 мг/кг оказалась неэффективной.

G.Wurzel исследовал действие метилметионинсульфония хлорида при лечении язвы желудка. Из 37 язвенных больных, 31 пациент был излечен полностью. Среди пациентов были пациенты с нулевой или пониженной кислотностью [12].

S.Yamagata и соавт. [13] опубликовали результаты клинического лечения 22 больных (14 с язвой желудка и 8 с язвой двенадцатиперстной кишки), которые в течение трех недель принимали три раза в день по 75 мг метилметионинсульфония хлорида после приема пищи. Другой группе больных из 27 пациентов (9 с язвой желудка и 18 с язвой двенадцатиперстной кишки) ежедневно один раз в течение трех не-



дель вводили в/м 1 мл 10% раствора метилметионинсульфония хлорида. В обеих группах достигалось от 50 до 100% исчезновения тех или иных субъективных симптомов заболевания (боли, изжога, отсутствие аппетита и т.д.). Процент пациентов, у которых размер ниш язв уменьшился, составил 84,3% при приеме таблеток и 73,4% – при инъекционном лечении (рис. 3).

U.Nakamura и соавт. опубликовали результаты лечения 18 амбулаторных больных с язвой желудка [14]. Ежедневно пациенты получали по 6–9 таблеток с содержанием 25 мг метилметионинсульфония хлорида в каждой. Субъективные симптомы исчезали в 91% случаев. Рубцевание ниши язвы желудка в среднем происходило через 33 дня. У 9 пациентов язва исчезла полностью, у 5 – наступило улучшение, в 4 слу-

Рис. 4. Результаты лечения метилметионинсульфония хлоридом язв желудка



чаях лечение не дало результатов (рис. 4). Положительный исход наблюдался в 87% случаев. У метилметионинсульфония хлорида нет побочных действий, его применение предпочтительно по сравнению с другими противопязвенными средствами. При сочетании с кислотоподающими и другими лекарственными препаратами, лечение метилметионинсульфония хлоридом, по мнению авторов, дает отличные результаты.

К.Sato и соавт. высказал предположение, что основа действия метилметионинсульфония хлорида кроется в богатой энергией группе сульфония, являющейся активным донором метильных групп для разнообразных синтезов, которые различными путями связаны с укреплением слизистой желудка и повышением ее сопротивляемости действию соляной кислоты и пепсина. К.Sato предположил, что метилметионинсульфония хлорид благоприятно действует на тиминовый и холиновый обмен, благодаря этому улучшается метаболизм слизистой желудка, что и повышает ее сопротивляемость изъязвлению, а при возникновении язвы – ускоряет ее заживление [15].

R.Suzue при изучении действия метилметионинсульфония хлорида исследовал его влияние на инактивирование гистамина. Гистамин оказывает возбуждающее действие на вегетативную нервную систему, стимулирует секрецию слизистой желудка. Поэтому гистамин используется для провоцирования экспериментальной язвы желудка и считается, что под его воздействием возникает язва желудка у человека. Таким образом, механизм инактивации гистамина *in vivo* представляет интерес с точки зрения выяснения механизма противопязвенного действия препаратов метилметионинсульфония хлорида [16].

Гистаминовые язвы желудка у животных, получавших ММСЦИ, менее обширны. Под влиянием метилметионинсульфония хлорида язвенный процесс замедляется [11].

В настоящее время доказано действие метилметионинсульфония хлорида (витамина U) в профилактике и лечении хронического гастрита.

Х.Х.Мансуровым и И.И.Пинхасовым были опубликованы данные о проведении исследования у 54 пациентов с хроническим гастритом с повышенной секреторной функцией, с длительностью заболевания более 5 лет. В результате назначения витамина U на 3-й день уменьшались болевые симптомы, тошнота, метеоризм, восстанавливался стул. Проведенное лечение витамином U способствовало уменьшению проявлений симптоматики хронического гастрита благодаря противовоспалительному действию на слизистую желудка, а также и улучшению функции железистого эпителия [17].

Были опубликованы данные об исследовании действия метилметионинсульфония хлорида в НИИ

Таблица 2. Этиологические факторы пептической язвы

Инфекционные
• <i>Helicobacter pylori</i>
• <i>Helicobacter heilmannii</i>
• Туберкулез
• Сифилис и др.
• Микоз
• Цитомегаловирус
• Вирус герпеса
Лекарства
• НПВП/аспирин
• Бифосфонаты
• Кортикостероиды
• Клопидрагель
• Варфарин
• Новые оральные антикоагулянты
• Микофеналат
• Хлорид калия
• Кокаин
Другие
• Острая и хроническая ишемия
• Синдром Золлингера–Эллисона
• Кольцевидная поджелудочная железа
• Болезнь Крона
• Лимфома желудка
• Саркоидоз
• Амилоидоз
• Эозинофильный васкулит
• Мастоцитоз
• Лучевая терапия
Идиопатическая пептическая язва

Гастроэнтерологии 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 метилметионинсульфония хлорида в комплексном лечении больных с гастритом показало хорошие результаты – улучшалось морфологическое состояние слизистой желудка, отмечалась отчетливая тенденция к нормализации функции железистого эпителия, уменьшение или полное исчезновение диспептических жалоб, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии гастрита.

Революция наших взглядов на язвенную болезнь (ЯБ), обусловленная открытием патогенетической роли *Helicobacter pylori* в возникновении пептической язвы, оттеснило на второй план другие патогенетические пути ЯБ. Большинство исследований, посвященных изучению патогенеза, диагностике и лечению этого заболевания, связаны с двумя основными этиологическими причинами пептической язвы – *H. pylori* и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако только эти две причины не могут объяснить все случаи пептической язвы. Игнорирование понятия, что язвенная болезнь является многофакторным заболеванием, служит одной из причин неудач при профилактике и лечении ЯБ.

Этиологические причины пептической язвы разнообразны (табл. 2) и даже если распространенность этих этиологических форм ЯБ не высока, исключать их при диагностике и лечении больных ЯБ не следует.

GASTRAREX ГАСТРАРЕКС

СТРАТЕГИЯ МЯГКОЙ ЗАЩИТЫ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНΙΑ
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

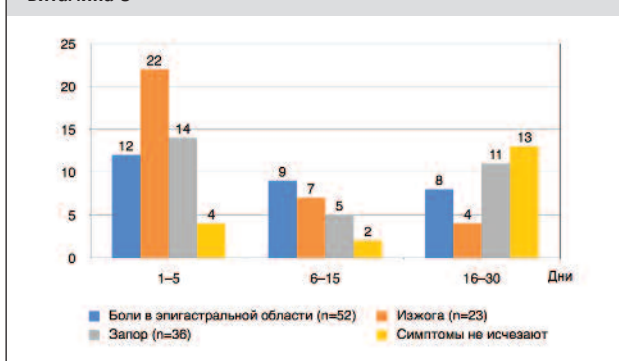
3. В.Е. Анисимов и соавт. «Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.» Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 64-71.



RU.77.99.11.003.E.002095.05.18 от 24.05.2018

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Рис. 5. Динамика симптомов язвенной болезни при приеме витамина U



Распространенность идиопатической пептической язвы различна: в США она составляет 20–40% [19–21], в Испании – 4,1% [22], Италии – 4,4% [23], Великобритании – 12% [24], Японии – 1,3% [25], Гонконге – 4,1% [26].

Диагноз идиопатической пептической язвы (ИПЯ) правомочен у больных после полного клинико-инструментального обследования, прежде всего он правомочен при отсутствии *H. pylori* и отсутствии приема НПВП/аспирина и других лекарственных ulcerогенных препаратов. Необходимо проводить последовательный дифференциальный диагноз, чтобы исключить первичные этиологические причины пептической язвы и возникновение язвы на фоне других заболеваний (см. табл. 2). Ошибки диагностики могут быть связаны с ложноотрицательными тестами на *H. pylori* или, в редких случаях, с изолированной колонизацией *H. pylori* двенадцатиперстной кишки.

К факторам риска развития ИПЯ можно отнести курение, расовые и генетические особенности, возрастные изменения, заболевания, связанные с возрастом, и психологический стресс.

Курение – известный фактор риска развития пептической язвы как у больных инфицированных *H. pylori*, так и при ИПЯ. Никотин усиливает секрецию пепсина и снижает секрецию бикарбонатов, увеличивает частоту дуоденально-гастрального желчного рефлюкса. Кроме того, курение увеличивает оксидативный стресс, что неблагоприятно сказывается на риске ИПЯ.

Частота ИПЯ, как правило, выше у лиц европеоидной расы [27], увеличение риска ИПЯ выше у больных с полиморфизмом генов MUC17, регулирующих синтез муцина, пепсина и соляной кислоты [28]. На данный момент существуют публикации о роли полиморфизма HLA-DQA1 аллели в риске возникновения язвенной болезни [29]. Описана взаимосвязь высокого риска полиморфизма генов теплового шока HSPA1B, замена А на G в положении 1267 увеличивает риск развития ИПЯ.

Большинство авторов указывает на тесную связь возраста и риска ИПЯ, это связывают с возрастным снижением синтеза простагландинов, обеспечивающих защитную функцию слизистого барьера желудка. Также с возрастом связано наличие таких заболеваний, как ХСН, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая мезентеральная ишемия портальной гастропатии и др., которые увеличивают риск развития пептической язвы.

Одним из важных факторов, провоцирующих ИПЯ, является психологический стресс [30, 31]. Высокая степень стресса приводит к повышению относительного риска (ОР) язвенной болезни (ОР 3,51; ДИ 95% 1,90–6,49), по сравнению с низкой степенью

стресса при однофакторном анализе (ОР=2,24; ДИ 95% 1,16–4,35), по сравнению с другими факторами риска [32].

Современным примером роли психологического стресса является рост заболеваемости населения Японии после аварии на атомной станции: отмечалось увеличение числа случаев язвенной болезни и язвенных кровотечений в течение первого месяца после бедствия [33].

Множественность факторов ИПЯ и отсутствие возможности прямой медикаментозной коррекции этих факторов влияет и на клинические особенности заболевания.

Идиопатические пептические язвы чаще, чем ассоциированные с *H. pylori* и НПВП, рецидивируют и осложняются. Рецидивы в течение 12 мес наблюдения отмечались у 13,4% больных, в то время как в группе больных с *H. pylori* позитивными язвами частота рецидивов составляла 2,5%. Семилетняя кумулятивная частота гастродуоденальных кровотечений при ИПЯ составляла 42,3%, при *H. pylori* позитивных язвах – 11,2% [34, 35]. Частота повторных кровотечений в группах больных с ИПЯ, язвой, ассоциированной с *H. pylori* и связанной с приемом НПВП/аспирином, составляла 30, 7,4 и 2,7%, соответственно [36].

Терапия ИПЯ представляет определенные трудности, в отличие от *H. pylori* ассоциированных язв и НПВП язв, больные с идиопатическим вариантом ЯБ должны принимать ингибиторы протонной помпы постоянно (ИПП), терапия в период обострения одним ИПП бывает неэффективной и необходимо прибегать к комплексной терапии [37].

Результаты терапевтического использования сока капусты для лечения пациентов были опубликованы в 1949 г. [38]. Автор сообщил об уменьшении боли у 86 пациентов из 92 уже в течение первой недели лечения и уменьшения времени заживления язвенного дефекта до 14 дней для язвы желудка и 12,9 дней для язвы двенадцатиперстной кишки. По данным литературы того времени, без назначения витамина U заживление язвы желудка и язвы двенадцатиперстной составляла 42 и 37 дней, соответственно.

В 1956 г. автор еще раз, но уже в двойном слепом исследовании оценил эффективность терапии витамином U пациентов с язвенной болезнью, и показал эффективность лечения в 92,3% против 31,6% в группе плацебо [39].

Зарубежными клиницистами применяется метилметионинсульфония хлорид в гастроэнтерологической практике как противоязвенный препарат [40]. При лечении витамином U больных язвенной болезнью наблюдается улучшение состояния слизистой оболочки желудка, отмечается тенденция к нормализации функции железистого эпителия.

Е.И.Самсон и соавт. [41] провели наблюдение за 72 пациентами с язвенной болезнью: у 66 язва локализована в 12-перстной кишке, у 6 – в желудке. Наблюдение проводилось в период обострения. Возраст пациентов – 20–24 года, длительность заболевания – 5–10 лет. Как показали результаты исследования (рис. 5), лечение витамином U благоприятно сказывается на основных клинических проявлениях язвенной болезни: устранение болевого и диспептического синдромов, уменьшение и исчезновение боли в эпигастральной области, уменьшение изжоги и симптомов запора.

В результате наблюдения было выявлено, что после однократного применения витамина U имеется тенденция к уменьшению кислотности желудочного сока. Изучение в динамике показателей секре-

торной функции желудка у больных язвенной болезнью в связи с лечением отчетливо выявило нормализацию показателей пепсина в желудочном содержимом и нормализующее влияние витамина U на моторную функцию желудка, также происходила нормализация активности амилазы после лечения витамином U.

Разработка антисекреторных препаратов, а в последующем и открытие роли *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни, которое австралийским ученым Бери Маршаллу и Робину Уоррену принесло Нобелевскую премию в отрасли физиологии и медицины, изменили стандарты лечения язвенной болезни и полностью вытеснили SMM из терапевтической практики, и возможные терапевтические эффекты витамина U при язвенной болезни в последующем практически не изучались.

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 липоидных бляшек.

В 2008 г. Takafumi Ichikawa и соавт. провели экспериментальное исследование на крысах и опубликовали результаты, которые достоверно показали, что витамин U увеличивает иммунореактивность и синтез муцина слизистой желудка и повышает эффективность лечения язвенной болезни [42].

В литературе накоплено достаточно экспериментальных данных, позволяющих рассмотреть новые возможности S-метилметионина в клинической практике. В другом исследовании был подтвержден цитопротекторный механизм витамина U, который был обусловлен ускорением сульфгидрильными группами секреции глубокого муцина и увеличением поверхностного муцина [43].

Дополнительные исследования эффективности витамина U, проведенные в соответствии с требованиями современной доказательной медицины, скорее подтверждают тот факт, что мы не знаем о всех терапевтических возможностях данного препарата, а результаты ранее опубликованных исследований говорят о его хорошем терапевтическом эффекте.

В настоящее время на отечественный рынок вышел препарат Гастрарекс (витамин U, SMMSCI), который способствует защите и регенерации слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки [44]; улучшению секреторной функции [45]; нормализации кислотности [46], профилактике язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при курсовом приеме. Препараты S-метилметионинсульфония хлорида (Гастрарекс) эффективны и безопасны при применении.

Введение в комплексную терапию препарата Гастрарекс привлечет к нему заслуженное внимание, и современные клинические исследования могут вновь подтвердить его клиническую эффективность.

Литература

- Peterson W.L., Ciociola A.A., Sykes D.L., Mc Sorley D.J., Webb D.D. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. RBC *H. pylori* Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 251–261.
- Jyotheeswaran S., Shah A.N., Jin H.O., Potter G.D., Ona F.V., Chey W.Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574–578.
- Ciociola A.A., McSorley D.J., Turner K., Sykes D., Palmer J.B. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1834–1840.
- Arroyo M.T., Forne M., de Argila C.M. et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*. 2004; 9: 249–254.
- Sbrozzi-Vanni A., Zullo A., DiGiulio E. et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 773–776.
- Musumba C., Jorgensen A., Sutton L. et al. The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 48–56.
- Ootani H., Iwakiri R., Shimoda R. et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 41–46.
- 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.
- Uyub A.M., Raj S.M., Visvanathan R. et al. *Helicobacter pylori* infection in north-eastern peninsular Malaysia. Evidence for an unusually low prevalence. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 29: 209–213.
- Niv Y., Boltin D., Halpern M. et al. Membrane-bound mucins and mucin terminal glycans expression in idiopathic or *Helicobacter pylori*, NSAID associated peptic ulcers. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14913–14920.
- Azuma T., Konishi J., Ito Y. et al. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol*. 1995; 21: Suppl 1: S151–531.
- Levenstein S., Prantera C., Scribano M.L., Varvo V., Berto E., Spinella S. Psychologic predictors of duodenal ulcer healing. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 22: 84–9.
- Holtmann G., Armstrong D., Pöppel E., Bauerfeind A., Goebell H., Arnold R. et al. Influence of Stress on the Healing and Relapse of Duodenal Ulcers. A Prospective, Multicenter Trial of 2109 Patients with Recurrent Duodenal Ulceration Treated with Ranitidine. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27: 917–23.
- Deding U., Ejlskov L., Grabas M.P.K., Nielsen B.J., Torp-Pedersen 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
- Hikichi T., Sato M., Watanabe K., Nakamura J., Kikuchi H., Ejiri Y., Ishihata R., Irisawa A., Takahashi Y., Saito H., Takagi T., Suzuki R., Sugimoto M., Konno N., Waragai Y., Asama H., Takasumi M., Sato Y., Ohiraand H., Obara K. Peptic Ulcers in Fukushima Prefecture Related to the Great East Japan Earthquake, Tsunami and Nuclear Accident doi: 10.2169/internalmedicine.9252-17 Intern Med Advance Publication <http://internmed.jp>
- Hung L.C., Ching J.Y., Sung J.J. et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1845–1850.
- Wong G.L., Wong V.W., Chan Y. et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2009; 137: 525.
- Chung W.C., Jeon E.J., Kim D.B. et al. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 8636–8643.
- Wong G.L., Au K.W., Lo A.O. et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1124–1129.
- Cheney G. Effect of diet and cinchophen on production of experimental gastric ulcers in chicks. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med*. 1040; 45: 190.
- Cheney G. Cinchophen gastric ulcers in chicks, *Arch. Int. Medl*. 1942; 70: 532.
- Cheney G. Prevention of histamine-induced peptic ulcers by diet. *Stanford M. Bull*. 1948; 6: 334.

23. Steigman S., Shulman B.: The time of heal in, of gastric ulcers: implications as to therapy, *Gastroenterology*. 1952; 20: 252.
24. Cheney G. Rapid healing of peptic ulcers in patient sreceiving fresh cabbage juice. *Calif. Med.* 1949; 70: 10231–236.
25. Cheney G., Waxler S.H., Miller I.J. Vitamin U therapy of peptic ulcer. Experience at San Quentin. *Prison California Medicine*. 1956; 84:1: 39–42.
26. 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 Mar; 24 (3): 488–92. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05667.x. Epub 2008).
27. 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.
28. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: «Триада-Х». – 1998. – С. 483. / Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishechnika. M.: «Triada-H». 1998; 483. [in Russian]
29. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит. Лечащий врач. – 2003. – 05/03. / Minushkin O.N., Zverkov I.V. Hronicheskij gastrit. *Lechashchij vrach*. 2003; 05/03. [in Russian]
30. Мансуров Х.Х., Пинхасов И.И. Результаты клинического испытания витамина U при язвенной болезни и хроническом гастрите. Витамин U (S-метилметионин). Природа свойства применение. Наука. М.: 1973. – С. 53–60. / Mansurov H.H., Pinhasov I.I. Rezul'taty klinicheskogo ispytaniya vitamina U pri yazvennoj bolezni i hronicheskom gastrite. Vitamin U (S-metilmethionin). Priroda svojstva primenenie. Nauka. M.: 1973; 53–60. [in Russian]
31. 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. – С. 110–116. / Frank YU.P., Korzhukova P.I. Primenenie vitamina U u bol'nyh yazvennoj bolezni'yu dvenadcatiperstnoj kishki i hronicheskim gastritom. Yazvennaya bolezni' dvenadcatiperstnoj kishki (patogenez, diagnostika, lechenie). M: 1981; 110–116.
32. Hirota K. Dopamine, addiction and reward. *J. Clinics Japan*, 1959; 7: 793.
33. Cheney G. *Arch. Internat. Med.* 1942; 70: 532.
34. Wurzel G. *Arztl. Praxis*. 1969; 8: 14.
35. Yamagata S., Takahasu S., Sato M., Nakatori T., Bytasu U. 1965; 2.
36. Nakamura U., Hirobasi T., Bytasu U. Библиограф. Сборник. 1965; 2.
37. Sato K. *Japan J. Clin. and Exptl. Med.* 1956; 36: 1139.
38. Suzue R. *Bull. Inst. Chem. Res. KyotoUniv.* 1967; 45: 201.
39. Мещерская К.А. Фармакология и токсикология. – 1954. – Т. 17 – № 5. – С. 26. / Meshcherskaya K.A. Farmakologiya i toksikologiya. 1954; 17: 5: 26. [in Russian]
40. Bersin Th., Muller F., Strehler E. *Arzheimittel-Forsch.* 1956; 6: 174.
41. Самсон Е.И., Чернобробый В.Н., Лихачев В.А. Вопросы профилактики, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Черновцы, 1970. / Samson E.I., Chernobrobuj V.N., Lihachev V.A. Voprosy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya zabolevanij organov pishchevareniya. CHernovcy, 1970. [in Russian]
42. 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.
43. 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.. Klinicheskij ehffekt i analiz nekotoryh storon mehanizma dejstviya otechestvennogo preparata vitamina U (S-metilmethionina) pri yazvennoj bolezni. Perm', 1974. [in Russian]
44. Asha D. Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin U. *J Chem Pharm Res*. 2012; 4 (1): 209–215.
45. Нестерова Н.С. Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни». Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Наука, М.: 1973. – С. 53–60. / Nesterova N.S. Opyt primeneniya Vitamina U v kompleksnom lechenii yazvennoj bolezni». Vitamin U (S – Metilmethionin) Priroda, svojstva, primenenie. Nauka, M.: 1973; 53–60. [in Russian]
46. Анисимов и др. Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Наука, М.: 1973. – С. 64–71. / Anisimov i dr. Ehffektivnost' primeneniya otechestvennogo preparata vitamina U pri yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. Vitamin U (S – Metilmethionin) Priroda, svojstva, primenenie. Nauka, M.: 1973; 64–71. [in Russian]

Сведения об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ имени И.М.Сеченова, Москва