

Патогенетическая коррекция метаболических нарушений при хроническом поражении печени

М. Г. РОМАНЦОВ¹, А. Ю. ПЕТРОВ², Л. Н. АЛЕКСАНДРОВА², Д. С. СУХАНОВ¹, А. Л. КОВАЛЕНКО²

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

² ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Pathogenetic Correction of Metabolic Disturbances in Chronic Liver Affections

M. G. ROMANTSOV, A. YU. PETROV, L. N. ALEKSANDROVA, D. S. SUKHANOV, A. L. KOVALENKO

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg,

POLYSAN Co., St. Petersburg

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических поражений печени (адекватной моделью является хронический гепатит С), включает средства метаболической терапии, эффективность которых не всегда достаточна, что обусловило разработку оригинальных митохондриальных субстратов на основе сукцината, выделенных в фармацевтическую группу, названную «субстратами энергетического обмена» или «субстратными антигипоксантами». В обзоре описаны фармакологические эффекты ремаксола и цитофлавина, проявляющиеся уменьшением уровня активных метаболитов кислорода, что повышает клиническую эффективность терапии. Их роль в метаболических реакциях при хронических поражениях печени исключительна и весьма актуальна.

Ключевые слова: хронические поражения печени, метаболическая терапия, цитофлавин, ремаксол, фармакологические эффекты, субстраты энергетического обмена.

The available drugs for the treatment of chronic liver affections (the adequate model is chronic hepatitis C) include agents of metabolic therapy, whose efficacy is not always enough, that required the search for original mitochondrial substrates on the basis of succinate. Such agents were composed as a pharmaceutical group named «Substrates of Energetic Metabolism» or «Substrate Antihypoxants». The review presents the description of the pharmacological effects of remaxole and cytoflavin, evident from lower levels of active metabolites of oxygen that increases the clinical efficacy of the therapy. Their role in the metabolic reactions in chronic liver affections is exclusive and rather actual.

Key words: chronic liver affections, metabolic therapy, cytoflavin, remaxole, pharmacological effects, energetic metabolism substrates.

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны, для них характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции с последующим прогрессированием фиброза. Подобный сценарий развития патологического процесса, с разным инициирующим агентом, формирует хронические заболевания печени [1, 2]. В патогенезе повреждения гепатоцитов тканевая гипоксия приводит к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активизирует свободнорадикальные процессы [3–6], а вирус гепатита С (НСV), вызывая оксидативный стресс, снижает активность ферментных комплексов дыхательной цепи. Гипоксическое повреждение печени обусловлено активными кислородными метаболитами (АКМ), синтезируемыми клетками Купфера. Подавляя антиоксидантную защиту,

АКМ способствуют развитию внепечёночных осложнений [7–11]. Повреждение гепатоцитов способствует накоплению свободных радикалов, которые способствуют злокачественной трансформации клеточной ДНК [12].

Повреждение печени с нарушением метаболизма, вызывая дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, не зависящий от выраженности цитолитического синдрома и репликативности вируса, требует адекватной патогенетической терапии [2, 13].

Острая НСV-инфекция в 66,5–85% случаев переходит в хроническую форму, являясь одной из причин высокой частоты осложнений и летальности. У 3–20% больных хроническим гепатитом С в течение 20 лет развивается цирроз печени, с увеличением риска развития печеночно-клеточного рака, уносящего ежегодно около миллиона человеческих жизней [14–17].

Эпидемиологический процесс гепатита С (ГС) поддерживается огромным числом хрониче-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова

ских источников инфекции — больных хроническим гепатитом (ХГ). По Российской Федерации соотношение показателей заболеваемости ОГС и ХГС составляет 1:9, а в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) — 1:8,1. Предполагается, что к 2015—2020 гг. число инфицированных лиц вирусом удвоится [18, 19].

Клиническая характеристика хронической HCV-инфекции складывается из признаков поражения печени, соответствующих различным этапам её прогрессирования: хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и/или признаков поражения других органов и систем [20]. Клинические симптомы не специфичны и могут наблюдаться при хронических заболеваниях печени любой этиологии. Однонаправленные метаболические изменения в печени независимы от иницирующего агента, приводящего к тканевой гипоксии и свободнорадикальному некробиозу [2].

Особенностью течения ХГ является скудная клиническая симптоматика. Ведущими клиническими признаками являются астеновегетативный, диспептический синдромы и гепатомегалия [21—24]. Заболевание имеет персистирующее течение за счёт высокой скорости мутаций вируса, способности HCV к внепечёночной репликации в моноцитах-макрофагах [3, 25]. В течение нескольких лет регистрируется латентная фаза болезни, при которой биохимическая активность ферментов остается в пределах нормы или минимально повышена, тогда как морфологические изменения свидетельствуют о воспалительном процессе. У таких больных минимальное повышение трансфераз (более 2—3 норм) указывает на активацию процесса, хотя по оценке ферментемии называть это «обострением заболевания» не совсем корректно [13, 26].

Хроническая HCV-инфекция сопровождается стойким повышением сывороточной активности АЛТ у 25% пациентов. При ХВГ умеренной или высокой репликативной активности уровень АЛТ соответствует интенсивности воспалительно-некротического процесса в печени, являясь показателем динамики патологического процесса [27—30].

Эпизодическое повышение аминотрансфераз наблюдается у каждого второго пациента, выраженный фиброз отмечается у каждого четвертого больного, умеренный — у 70%, а минимальный или отсутствие фиброза — всего лишь у 5% [31, 32]. К основным энзимным биохимическим пробам относятся внутриклеточные ферменты (АЛТ, АСТ) — маркёры цитолиза; мембранозависимые ферменты — гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ) — маркёры холестаза. Нарастание активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) является чувствительным индикатором по-

вреждения клеток печени. Синдром цитолиза у больных с выраженной степенью интоксикации свидетельствует о глубоком поражении печени, а повышенный уровень ГГТП является косвенным фактором повреждения жёлчных протоков [33].

Поражённая печень не в состоянии полноценно осуществить антитоксическую функцию, в связи с чем создаются условия для циркуляции в жидких средах организма различных токсических веществ. Нарушение детоксицирующей функции печени обуславливает повышение содержания билирубина в крови, подавляющего внутриклеточные процессы биологического окисления, в основе которых лежит угнетение тканевого дыхания митохондрий и сопряжённого с ним окислительного фосфорилирования.

Тропность HCV к эпителиальным клеткам жёлчных протоков приводит к развитию холестатического синдрома. В 1/3 случаев обнаруживается синдром билиарной дисфункции (периодические боли в животе или чувство тяжести в правом подреберье, в сочетании с горечью во рту, тошнотой, рвотой с примесью жёлчи, непереносимость жирной пищи), связанный с функциональными расстройствами жёлчного пузыря, желчевыводящих путей и с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны [34, 35]. Холестаз и высокие сывороточные значения ГГТП негативно влияют на проведение противовирусной терапии, обеспечивая низкую эффективность устойчивого вирусологического ответа [36].

В современной международной клинической практике для комплексной оценки состояния больного используется метод оценки качества жизни, позволяющий провести многоплановый анализ важных составляющих здоровья больного человека (физических, психических и социальных) [24, 37, 38].

У пациентов с хроническим гепатитом нарушаются социальные и личностные параметры жизни, отмечается появление эмоциональных реакций, нарушение сна, снижение жизненной активности и работоспособности. Патопсихологические изменения личности пациентов, больных ХГС, развиваются на фоне персистирования HCV. Доминируют тревожно-депрессивный и астеноипохондрический симптомы, усиление психомоторной дисфункции сопровождается закономерным регрессом показателей качества жизни. Установлена и взаимосвязь выраженности клинических, биохимических параметров и изменением показателей качества жизни, что является стимулирующим фактором прогрессирования заболевания при отсутствии приверженности к терапии пациентов, страдающих ХГС [26, 39—41].

Оценивая психосоматические аспекты, следует выделять нервно-психическую неустойчивость больных ХВГ, высокую тревожность и недоста-

точное развитие адаптационных способностей личности, что требует комплексного подхода для оказания помощи таким больным [20, 42—44].

Повреждение плазматической мембраны, дисфункция митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза, окислительный стресс являются механизмами, ведущими к гибели клеток [9, 10, 45—49]. Истощение компенсаторных возможностей системы энергообеспечения переводит заинтересованный орган или систему на энергодефицитный баланс, ограничивая функциональные возможности, способствуя развитию в наиболее «перегруженных» клетках каскада патологических реакций, ведущих к апоптозу [50—52].

Важную роль в развитии апоптоза играют активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях в процессе «извращенного» пути окислительного метаболизма в клетке, что связано с электронно-транспортной цепью митохондрий. Энергетическая обеспеченность определяет пул адениндинуклеотидов, трансформирующихся в энергию АТФ, и субстратов, способствующих её ресинтезу. В условиях гипоксии анаэробные механизмы генерации макроэргических фосфатов (анаэробный гликолиз) не в полной мере компенсируют нарастающий дефицит их продукции в системе окислительного фосфорилирования [37, 53—58].

Хроническая HCV-инфекция рассматривается как системный патологический процесс, в котором тропизм возбудителя является важнейшим фактором, а нарушение митохондриального дыхания в гепатоцитах индуцирует гепатоцеллюлярный апоптоз [7, 11, 59] за счёт продукции активных форм кислорода, синтезируемыми компонентами системы мононуклеарных фагоцитов — клетками Купфера, продукции провоспалительных цитокинов и активации иммунных клеток [8, 57].

Мембранодеструкция как патологическое явление реализуется через процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран гепатоцитов, обуславливая механизм их цитолиза и некроза, что индуцируется высокорезактивными свободными радикалами: супероксидом O_2^- , гидроксидом OH^- , перекисью водорода (H_2O_2), радикалами ненасыщенных жирных кислот, убихинолом. Повреждающее действие вируса в гепатоцитах сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), разрушающего мембраны гепатоцитов [60]. ПОЛ/АОС (антиоксидантная система) больше выражены в период обострения, что объясняется фазой репликации вирусов, так как в период ремиссии показатели имеют тенденцию к нормализации, либо нормализуются. Нарушения в системе ПОЛ/АОС не зависят от типа вируса гепатита. Выраженность и продолжительность процессов ПОЛ в организме определяют клини-

ческую тяжесть, особенности течения и исходы заболевания [61—63].

У больных с ХГС развитие патологического процесса сопровождается нарушением процессов липопероксидации, дисбалансом гликопротеидов, формированием окислительного стресса с уменьшением синтеза макроэргических образований. В сыворотке крови повышается содержание как первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов, так и вторичных — малонового диальдегида (МДА), при этом уровень активности ферментов и продуктов ПОЛ связан с тяжестью повреждений печени. Уровень МДА плазмы пациентов с хроническим гепатитом С положительно коррелировал с активностью АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и отрицательно с активностью глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы (СОД) [64—66].

Продукты распада липидов являются эндопатогенами. Перекисное окисление белковых веществ приводит к образованию токсических фрагментов, в том числе, молекул низкой и средней массы. Синдром эндогенной интоксикации, сопровождающейся увеличением в плазме крови веществ низкой и средней молекулярной массы, усугубляет течение патологического процесса, ухудшая результаты лечения [67].

В результате самоускоряющейся реакции свободнорадикального окисления образуются продукты ПОЛ (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, перекисные радикалы — H^* , *OH , HO_2^* ; малоновый диальдегид, шиффовы основания), вызывающие изменение строения и свойств мембранных липидов, снижая текучесть мембран, повышая неспецифическую проницаемость её для ионов кальция, инактивирующих мембраносвязанные ферменты [68]. Инактивация ион-транспортных ферментов происходит за счёт Ca^{2+} -АТФазы, обеспечивая замедление «откачивания» ионов кальция из клетки и, наоборот, к входу кальция в клетку, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция, повреждая клетку. Окисление тиоловых групп мембранных белков приводит к появлению дефектов в липидном слое мембран клеток и митохондрий. Под действием разности электрических потенциалов на мембранах в клетку входят ионы натрия, а в митохондрии — ионы калия, увеличивается осмотическое давление внутри клеток и митохондрий, повреждается мембрана. Продукты перексидации увеличивают ионную проницаемость липидного бислоя, делая липидную фазу мембран проницаемой для ионов водорода и кальция, клетка оказывается в энергетическом голоде (недостаток АТФ). Одновременно в цитоплазму выходят ионы кальция, повреждающие клеточные структуры. Уменьшение стабильности липидного слоя приводит к электрическому пробое мембран гепатоцитов собственным мембранным по-

тенциалом, обеспечивая полную потерю мембранной её барьерных функций, что и определяет степень токсического поражения печени [69].

Действию системы свободнорадикального окисления противостоит мощная многокомпонентная АОС, выполняющая защитную функцию, ограничивающая ПОЛ, начиная от стадии образования активных форм кислорода (АФК). К компонентам АОС относятся: акцепторы электронов — витамины Е и К₃; акцепторы O₂^{*} — метионин, цистеин; ловушки OH^{*} — алифатические спирты, а также факторы обезвреживания токсических продуктов ПОЛ — токоферол, ионол, СОД, глутатионпероксидазы, хелаторы металлов переменной валентности [70]

Антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза, пероксидаза) составляют первую линию защиты от свободных радикалов. Супероксиддисмутаза катализируют реакцию образования перекиси водорода. Скорость реакции чрезвычайно высока и лимитируется только скоростью диффузии O₂⁻. Каталитический цикл этих ферментов включает восстановление и окисление иона металла на активном центре фермента [71]. Глутатионпероксидаза и каталаза обеспечивают разложение перекиси водорода до кислорода и воды, СОД обеспечивает инактивацию супероксидного радикала, глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза участвуют в элиминации других кислородных радикалов, определяя устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов в разных зонах печеночных долек [72, 73].

Для регенерации окисленного глутатиона в восстановленный глутатион в клетках присутствует глутатионредуктаза. Ферментативное восстановление глутатиона зависит от НАДФН, поэтому функционирование глутатионзависимых компонентов АОС тесно связано с активностью НАДФН-продуцирующих ферментов. Неслучайно, что интенсификация свободнорадикального окисления приводит к активации в клетке резервного пула не только ферментов АОС и глутатионредуктазы, но и ферментов пентозофосфатного пути. На высоте клинических проявлений, при наличии признаков интоксикации, высокой активности аминотрансфераз снижается активность глутатионредуктазы и восстановленных форм глутатиона в сыворотке крови больных, указывая на истощение антиоксидантной защиты организма больного. Установлена взаимосвязь процессов свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и гепатоцеллюлярного повреждения [8, 39].

У больных ХВГ изменения концентраций прооксидантов превышали в 2 раза нормальные показатели, при этом на фоне высокого цитолиза не происходит адекватного усиления функционирования антиоксидантных ферментов,

что является отражением глубоких дизадаптивных процессов при гепатитах. Дисбаланс ПОЛ и АОС ответственен за изменение состава липидов, свидетельствуя о нарушениях в структуре мембран гепатоцитов, подвергшихся воздействию НСВ [38, 62, 74, 75].

Методы лечения НСВ-инфекции не адекватны существующей угрозе заболевания, не наступают излечения, сохраняется фиброз портальных трактов и дистрофия гепатоцитов, истощаются субстратные звенья антиоксидантной защиты (АОЗ), что является основанием для включения в комплексную терапию (наряду с этиопатогенетической) препаратов с антиоксидантными свойствами, восстанавливающих функции гепатоцитов, используя лекарственные средства с направленным действием на гепатоциты [46, 76—79].

Создание новой группы лекарственных средств — антигипоксантов базируется на представлении о возможности их фармакологического влияния на резистентность организма через митохондриальные процессы [50, 51]. Стадия истощения адаптивной реакции системы энергопродукции развивается, если компенсаторные механизмы не справляются с нарастающим расходом макроэргов либо если перегружаются системы поставки субстратов и удаления продуктов реакций, проявляясь снижением скорости окисления субстратов (преимущественно сукцината), нарастанием торможения сукцинатдегидрогеназы (СДГ), разобщением окислительного фосфорилирования [52, 55].

Поддержка резистентности системы энергопродукции, реактивация быстрого метаболического кластера митохондрий, профилактика дальнейшего спада его активности препаратами, влияющими на обмен, позволяют справляться с различными патологическими состояниями [50, 51, 80—82].

Учитывая разнообразие имеющих место патологических процессов и их последствий для печеночной ткани, а также обилие побочных эффектов у противовирусных препаратов, очевидна ошибочность терапии лишь на основании только этиологической направленности [5, 6, 74].

Ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени, насчитывает более 1000 наименований, но среди такого многообразия препаратов выделена сравнительно небольшая группа гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на печень. Они, при отсутствии токсичности, связывают высокоактивные повреждающие соединения, уменьшают воспаление, подавляют фиброгенез, стимулируют регенерацию печени [46, 78, 83].

К сожалению, на сегодняшний день ни один из применяемых гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере требованиям, сформулированных R. Preisig (1970) [84]: полная абсорб-

ция; наличие эффекта «первого прохождения» через печень; способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений; возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм при патологии печени; отсутствие токсичности.

Гепатопротекторы повышают устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливают их обезвреживающую функцию, восстанавливая нарушенные функции печёночных клеток [9, 83, 85, 86]. Оптимизация лечения хронического гепатита С, в зависимости от особенностей конкретного больного, от кинетики вируса в организме под влиянием противовирусной терапии, направлена на сокращение сроков продолжительности лечения и улучшение переносимости лекарственных средств, что позволит предотвратить прогрессирование заболевания и предотвратить развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [87—89].

Способность ткани печени к регенерации позволяет высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии гепатитов с использованием гепатопротекторов. В зависимости от химической структуры и происхождения препаратов выделяют несколько групп гепатопротекторов [78, 85] С. В. Оковитым [2, 46] предложена классификация гепатопротекторов по их фармакологическому действию:

I. Препараты растительного происхождения:

1. Препараты, содержащие извлечения из растений расторопши (карсил, легалон, силимар, комбинированные препараты — сибектан, гепабене, биеносилим);

2. Препараты, содержащие извлечения из других растений (ЛИВ 52, дипана, тыквеол, хофитол)

II. Препараты животного происхождения (лаеннек, гепатосан)

III. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (эссциале, эсливер, фосфоглив, ливолин, эплир).

IV. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием:

1. Препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием (Гепа-мерц, глутаргин).

2. Препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием;

2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов (дюфалак, экспортал);

2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов (адеметионин (гептрал), бетаина цитрат (гастрофект, ремаксол);

2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов (флумецинол, метадоксин);

V. Препараты разных групп (гепадиф, тиоктаид, урсосан, нестероидные анаболики: рибоксин, метилурацил, пентоксил).

Накопленный опыт применения препаратов растительного происхождения у пациентов с хроническим поражением печени, противоречив и требует дальнейшего изучения [48, 90—92].

Гепатосан, препарат животного происхождения, способен ограничивать явления цитолиза, усиливать протеинсинтетическую способность печени. Его использование в комплексном лечении активных декомпенсированных циррозов печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности дает определённый детоксикационный эффект [46].

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, обоснованно назначаются для восстановления и регенерации клеточных мембран, обеспечивая торможение процессов деструкции клеток. Мембраностабилизирующее действие эссенциальных фосфолипидов достигается путём встраивания молекул ЭФЛ в повреждённые фосфолипидные мембранные структуры печёночных клеток [85].

Орнитин-аспартат, глутамин-аргинин оказывают прямое детоксицирующее действие, не являясь классическими гепатопротекторами, обладают способностью уменьшать явления токсемии за счёт взаимодействия с аммиаком [93].

Из препаратов, активирующих образование эндогенных детоксикантов, интересен адеметионин (гептрал), имеющий центральное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина), в конъюгации и детоксикации жёлчных кислот, ксенобиотиков, оказывая влияние на проявления токсемии и в меньшей степени на цитолиз и холестаза [94].

Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов при печеночно-клеточной недостаточности различного генеза способны стимулировать работу эндогенных систем метаболизма [78].

При назначении перечисленных препаратов следует учитывать этиологию заболевания, выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов, наличие или отсутствие синдрома холестаза [1, 83].

Нет убедительных доказательств, что антиоксидантная терапия является полезной для пациентов с хроническим гепатитом С [95]. Антиоксиданты представляют собой логическую терапевтическую стратегию для лечения хронических заболеваний печени, включая и лечение хронического гепатита [77, 95]. Общие патогенетические механизмы характеризуются клеточным

повреждением, воспалительной реакцией, цитоллизом и развитием фиброза. Такое развитие событий характерно как для острого, так хронического повреждения печени [43, 46, 78, 85].

В лечении хронических заболеваний печени нередки ситуации, когда назначение этиотропной терапии невозможно, но необходима минимизация активности воспалительного процесса. При ХГ у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, целесообразно использовать митохондриально ориентированные антигипоксанты для метаболической коррекции, включающей активацию сукцинатоксидазного окисления, усиление проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клеток, стимуляцию НАД-зависимого окисления, подавление процессов образования свободных радикалов в клетке [50, 51, 96–99].

Т. Г. Кожока [100] предложил классификацию лекарственных средств для фармакотерапии патологии клетки. Выделена группа «Энергообеспечивающие средства и антигипоксанты» и подгруппа «Субстраты энергетического обмена», в которую вошли препараты (мафусол, цитофлавин, реамберин, мексидол), содержащие кислоты (фумаровую, янтарную, яблочную и лимонную), участвующие в цикле Кребса.

Окисление янтарной кислоты (сукцината) в шестой реакции цикла Кребса осуществляется сукцинатдегидрогеназой, локализующейся на внутренней поверхности мембран митохондрий. Независимость её активности от уровня интенсивности процессов окислительного фосфорилирования позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях ишемии и гипоксии даже при блокировании цитохромного участка дыхательной цепи митохондрий. Этот эффект янтарной кислоты обусловлен и восстановлением цитохромоксидазы, оказывая стимулирующее воздействие на тканевое дыхание, нормализуя состояние про- и антиоксидантных систем клетки и тиолдисульфидного равновесия, индуцирующих активность внутриклеточной системы цитопротекции [80, 101].

Наиболее эффективными путями коррекции тканевой гипоксии является проведение комплексной фармакотерапии с применением комбинированных лекарственных средств на основе сукцината, каждый компонент которых обладает различным спектром антигипоксантного действия, способствуя потенцированию фармакологических эффектов. Их активным компонентом является янтарная кислота (сукцинат) — универсальный энергообеспечивающий интермедиат — продукт пятой и субстрат шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса. Мощность системы энергопродукции сукцината превосходит другие системы энергообразования организма [4, 100, 102].

Скорость окисления сукцината наиболее выражена в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает. Антигипоксический эффект сукцинатов базируется на низкой чувствительности системы окисления янтарной кислоты к недостатку кислорода. Янтарная кислота нормализует энергетический обмен, повышая резистентность организма к гипоксии; активирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий. Гепатотропный эффект обусловлен повышением уровня соотношения $\text{НАДН}^+/\text{НАД}$, стимулирующей синтеза мочевины и энергетического обмена в гепатоцитах. Активация сукцинатдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов нормализует печеночный холестаза, препятствуя жировой дистрофии печени и повышая устойчивость гепатоцитов к радикальному окислению. Антиоксидантная активность янтарной кислоты в условиях ишемии обеспечивает снижение уровня свободных радикалов, ослабление деструкции мембранных элементов, ингибирование индуцируемых ионами двухвалентного железа процесса перекисного окисления липидов. Антистрессорное и ноотропное действие связано с реализацией антигипоксического действия янтарной кислоты, влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, увеличением гамма-аминомаслянной кислоты через шунт Робертса [103–105].

Препарат цитофлавин (раствор для внутривенного введения) относится к группе метаболических препаратов, разработанный с учётом метаболических путей утилизации энергетических субстратов в клетке и представляет собой сбалансированный комплекс двух метаболических антигипоксантов (сукцината и инозина) и рибофлавина-мононуклеотида и никотинамида, оказывающих синергидное действие, улучшая тканевое дыхание.

В условиях гипоксии при резком снижении НАД-зависимых ферментов цикла Кребса появляется необходимость активации альтернативных НАД метаболических потоков, окисляющих янтарную кислоту сукцинатдегидрогеназного шунта. Для активации сукцинатдегидрогеназы используется кофермент — рибофлавина мононуклеотид. У рибофлавина установлено прямое антигипоксическое действие, связанное с увеличением активности флавиноредуктаз и восстановлением уровня матриэргов — АТФ и креатинфосфата, и антиоксидантные свойства, обусловленные восстановлением глутатиона. При гипоксии для восстановления дыхательной цепи митохондрий необходима активация как флавино-, так и НАД-зависимых ферментов. Никотинамид повышает в клетках содержание НАД и холина. Антиоксидантное дейст-

вие инозина реализуется активацией синтеза НАД в митохондриях из никотинамида, где инозин выступает в качестве донора рибозы, и стимуляцией анаэробного гликолиза. Янтарная кислота, обладая антиоксидантным действием, дезактивируя пероксидазы в митохондриях, усиливает активность НАД-зависимых ферментов, а никотинамид повышает фармакологическую активность [106, 107].

Препарат ремаксол (раствор для инфузий) обладает специфической фармакологической активностью, направленной на коррекцию метаболических нарушений и нарушений энергетического обмена при гипоксических состояниях. Ионный состав обоих препаратов сбалансирован и приближается к составу плазмы крови [107].

Особая роль незаменимой аминокислоты — метионина в обмене веществ связана с тем, что она содержит подвижную метильную группу ($^-\text{CH}_3$), которая может передаваться на другие соединения, участвуя в процессе переметилирования. Метионин способствует синтезу холина, недостаточное образование которого нарушает синтез фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейт-

рального жира. Путём метилирования и транссульфирования метионин обезвреживает токсичные продукты [64, 107].

Фармакологические свойства и лечебная эффективность композиций на основе янтарной кислоты определяются синергидным действием компонентов. Принципиальным направлением действия препаратов с гепатопротекторной активностью является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждений печени, замедляя прогрессирование патологического процесса [2, 78, 107].

Назначение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени обосновано включением активации сукцинатоксидазного окисления, посредством усиления активности сукцинатдегидрогеназы, улучшения проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клеток, стимуляции НАД-зависимого окисления, подавления процессов образования свободных радикалов в клетке, способствуя улучшению качества жизни пациентов с хроническим поражением печени [2, 81, 108, 109].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Никитин И. Г.* Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека 2007; 13: 147: 14—18.
2. *Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г.* Гепатопротекторные средства: современное состояние проблемы. Тер архив 2012; 2: 62—68.
3. *Гавришова Н. А., Антонова Т. В.* Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты. СПб.: 2006; 201—203.
4. *Лукьянова Л. Д.* Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Фармакотерапия гипоксии и её последствий при критических состояниях. СПб.: 2004; 36—37.
5. *Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н.* Основы клинической гепатологии. СПб.: 2005; 306—318.
6. *Радченко В. Г., Шабров А. В., Нечаев В. В.* Хронические заболевания печени. СПб.: 2000; 192.
7. *Ripoli M. D., Aprile A.* Hepatitis C — virus-linked mitochondrial dysfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation. J Virol 2010; 1: 647—660.
8. *Klune J. R., Tsung A.* Molecular biology of liver ischemia/reperfusion injury: established mechanisms and recent advancements. Surg Clin North Am 2010; 90: 4: 665—677.
9. *Оковитый С. В.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб.: 2009; 3: 33—58.
10. *Simula M. P., De Re V.* Hepatitis C virus-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: A focus on recent advances in proteomics. PROTEOMICS — Clin Applicat 2010; 4: 10-11: 782—879.
11. *Bhogal R. H., Curbishley S. M., Weston C. J.* Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. Liver Transpl 2010; 16: 1303—1313.
12. *Bhargava A., Raghuram G. V., Pathak N. et al.* Occult hepatitis C virus elicits mitochondrial oxidative stress in lymphocytes and triggers PI3-kinase-mediated DNA damage response. Free Radic Biol Med 2011; 51: 9: 1806—1814.
13. *Семеняко Н. А.* Клинико-морфологическая и иммуно-серологическая характеристика малосимптомных форм HCV-инфекции: Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2009; 23.
14. *Alberti A., Chemello L., Benvegna L.* Natural history of hepatitis. C J Hepatol 1999; 31: Suppl 1: 17—24.
15. *Alberti A., Benvegna L., Boccatto S.* Natural history of initially mild chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2004; 36: 4: 645—654.
16. *Alberti A., Noventa F., Benvegna L. et al.* Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2002; 137: 12: 961—964.
17. *Liaw Y. F., Leung N., Guan R. et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology Int 2008; 2: 263—283.
18. *Инфекционная заболеваемость в Северо-Западном федеральном округе России. Закономерности и особенности эпидемиологического процесса в современный период. Аналитический обзор / Под ред. А. Б. Жебруна. СПб.: 2007; 135.*
19. *Armstrong G., Alter M., McQuillan G. et al.* The past incidence of hepatitis C virus infection: implication for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology. 2000; 31: 777—782.
20. *Алексеева Н. Н.* Клинико-патогенетическое значение изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы при хроническом гепатите С. Автореф. дисс. ... канд мед наук СПб.: 2010; 24.
21. *Маейр К. -П.* Гепатит и последствия гепатита. 2-е изд., перераб. и доп. М.: 2004; 720.
22. *Шабров А. С.* Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика хронического гепатита С с учётом вовлечения почек в патологический процесс. Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2008; 20.
23. *Черенова В. К.* Ферментативная активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим гепатитом С при различных видах терапии. Автореф. дисс. ... канд мед наук. М.: 2011; 23.
24. *Леонова Г. Ф., Хаертынова И. М., Павлова Э. В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов у детей. Материалы 16 Российского конгресса «Гепатология сегодня». М.: 2011; 102.
25. *Ляшенко В. А.* Макрофаги в инфекционном процессе. Иммунология 1995; 4: 48—52.
26. *Кремень Н. В.* Клиническая и лабораторная характеристика HCV-инфекции: патогенетическая и экономически обоснованная фармакотерапия. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.: 2009; 24.
27. *Marcellin P.* Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. J Hepatol 1999; 31: 1: 9—16.
28. *Hoofnagle J.* Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. Hepatology. 1997; 26: 3: 15—20.
29. *Tassopoulos N.* Treatment of patients with hepatitis C and normal serum ALT levels. J Hepatol 1999; 31: Suppl 1: 193—196.
30. *Bacon B.* Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36: 5 Suppl 1: 179—184.

31. Predat P., Alberti A., Poynard T., Esteban J., Weiland O., Marcellin P. et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C. European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36 4: 973—977.
32. Shiffman M. L., Diago M., Tran A., Pocrros P., Reindollar R., Prati D. et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645—652.
33. Silva J. S., Ferraz M. L., Perez R. M. et al. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 3: 14—18.
34. Colombato P., Randone A., Civitiko G., Montigorin G. et al. Hepatitis C virus RNA in the serum of patients with alkaline phosphatase: a specific liver disease. *J Viral Hepat* 1996; 3: 6: 301—306.
35. Гирса В. Н., Немуцов Л. М. Особенности билиарной диспепсии у больных, перенёсших вирусные гепатиты. Международный евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Витебск. 2008; 1: 46—47.
36. Vere C. C., Gofitá E., Forfofoiu C., Streba L. A., Genunche A. Antiviral therapy effects upon hepatitis C cholestatic syndrome. *Rom J Morphol Embryol* 2007; 48: 1: 51—54.
37. Иванов К. П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т. 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. СПб.: 1993; 272.
38. Савченко И. В., Нагайцев А. В., Белобородова Э. И. Особенности перекисного окисления липидов у больных хроническими вирусными гепатитами. Бюллетень сибирской медицины. 2003; 2: 35—38.
39. Evon D. M., Simpson K. M., Esserman D., Verma A., Smith S., Fried M. W. Barriers to accessing care in patients with chronic hepatitis C: the impact of depression. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 9: 1163—1173.
40. Белобородова Э. И., Ламброва Е. Г., Белобородова Е. В. и др. Показатели качества жизни у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Тер архив 2010; 11: 41—45.
41. Zickmund S. L., Bryce C. L., Blasiolo J. A. et al. Majority of patients with hepatitis C express physical, mental and social difficulties with antiviral treatment. *Eur J Gastrent Hepatol* 2006; 18: 4: 381—388.
42. Романова Н. В. Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени. Автореф. дис...канд мед наук. СПб.: 2007; 24.
43. Дымникова Н. А. Сравнительная оценка эффективности некоторых гепатопротективных препаратов и новых возможностей биотерапии хронических вирусных гепатитов. Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2006; 21.
44. Лизнов Д. А., Саачко А. А., Николаенко С. Л., Казивили А. Г. Психологические особенности пациентов, больных хроническим вирусным гепатитом. Мат. I Ежегод Всеросс Конгресса по инфекц бол. М.: 2009; 7: 117.
45. Зафаров К. А., Садриддинов А. Ф., Тухтаев К. Р. и др. Активность сукцинатдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов при экспериментальном холестаза. *Патол физиол экспер тер* 1991; 5: 32—35.
46. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: 2010; 112.
47. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб.: 2006; 46—54.
48. Liu J., Manheimer E., Tsutani K., Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 3: 538—544.
49. Marra M., Sordelli I. M., Lombardi A., Lamberti M. et al. Molecular targets and oxidative stress biomarkers in hepatocellular carcinoma: an overview. *J Transl Med* 2011; 10: 9—17.
50. Хазанов В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Регуляторы энергетического обмена: Мат симп. М.: Томск 2002; 3—16.
51. Хазанов В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Экспер клин фармакол 2009; 72: 4: 61—64.
52. Smeitink J. A. M., Sengers R. C. A and Trijbels J. M. F. Oxidative phosphorylation in health and disease, Kluwer Academic Plenum Publisher, New-York. 2004.
53. Green D. R. The pathophysiology of mitochondrial cell death/D. R. Green et al. *Science* 2004; 305: 626—629.
54. Kashiwagi A., Asahina T., Nishio Y. et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 1996; 45: 84—86.
55. Кондрашова М. Н. Биофизика. 1989; 34: 3: 450—458.
56. Richter C., Kass G. E. N. Oxidative stress in mitochondria: its relationship to cellular Ca homeostasis, cell death, proliferation and differentiation. *Chem Biol Interact* 1991; 77: 1—23.
57. Чиркин А. А. Молекулярные механизмы повреждения печени. Иммунопатол аллергол инфектол 2000; 1: 26—33.
58. Чиркин А. А., Данченко Е. О. Биохимия: учебное руководство. М.: 2010; 162—165.
59. Suen D. F., Norris K. L., Youle R. J. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes Dev* 2008; 22: 12: 1577—1590.
60. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты как полиорганный системная патология. В кн.: Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001; 91—101.
61. Миронов В. Ю., Сервецкий К. Л., Никитин Е. В., Пясецкий Б. Н., Чабан Т. В., Андреева Н. В. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов. Буковинский медицинский вісник. 2006; 10: 4: 226—228.
62. Савиных М. В. Клиническая оценка процессов перекисного окисления липидов и иммунологических реакций у больных микст-гепатитом В+С. Автореф. дис... канд мед наук. М.: 2006; 24.
63. Хохлова Н. И., Толоконская Н. П., Василец Н. М., Пунышев А. Б. Оценка эндогенной интоксикации при хронических вирусных гепатитах. Международный евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Витебск. 2008; 1: 210—211.
64. Речник В. Н., Шульдяков А. А., Савинова Г. А. Влияние ремаксола на клинико-биохимические показатели в комплексном лечении больных с хроническим гепатитом С. Международный евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Витебск. 2008; 1: 170—171.
65. Белобородова Э. И., Савченко И. В., Белобородова Е. В. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита. *Клин мед* 2005; 2: 53—56.
66. Wiczowski A., Gawron K., Birkner E. et al. Oxidative stress evaluation in chronic hepatitis C pathogenesis. *Przegl Lek* 2005; 62: 7: 667—670.
67. Жукова Е. А., Романова С. В., Грошовская М. В., Коркотавили Л. В., Каплина Н. А. Нарушение детоксицирующей функции печени при хронических вирусных гепатитах у детей и их коррекция. Материалы 16 Российского конгресса «Гепатология сегодня». М.: 2011; 92.
68. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Обычная Е. Г. Применение антиоксидантов в педиатрической практике. *Consil med. Педиатрия*. 2003; 5: 9: 7—18.
69. Ozenirer G., Erkan G., Gulbahar O. et al. Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyedialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 1: 47—53.
70. Тузушева Ф. А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. *Вестник нефрологии*. 2001; 5: 1: 19—27.
71. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1985; 1396—1398.
72. Rosser B. G., Gores G. J. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*. 1995; 108: 252—275.
73. Losser M. -R., Payen D. Mechanisms of liver damage. *Seminar in liver disease*. 1996; 16: 357—367.
74. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Козлов В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С. СПб.: 2004; 118—142.
75. Namiduru E. S., Namiduru M., Tarakçioğlu M., Toy A. Antioxidant defense in patients with chronic viral hepatitis B and C type. *Clin Lab*. 2010; 56: 5-6: 207—213.
76. Королева Л. П. Современные гепатопротекторы. *РМЖ* 2005; 2: 35—37.
77. Medina J., Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65: 17: 2445—2461.
78. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пос для врачей / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. М.: 2011; 28.
79. Колесников А. Б. Применение антиоксидантов как средств патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С. Мат I-го Росс Конгресса по инфекц бол М.:2009; 7: 100—101.

80. *Ивеницкий Ю. Ю., Головки А. И., Софронов Г. А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.: 1998; 82.
81. *Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г.* Антиоксидантная терапия как компонент лечения воспалительных процессов в печени. Вест СПб гос мед акад им. И. И. Мечникова 2004; 4: 152—153.
82. *Венгеровский А. И., Хазанов В. А., Слепичев В. А.* Влияние гепатопротектора фосфолипидной природы на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании β -окисления жирных кислот. Бюлл экспер биол мед 2007; Приложение 1; 41—44.
83. *Полунина Т. Е., Маев И. В.* Место гепатопротекторов в практике интерниста. Consil med. Гастроэнтерология 2010; 1: 95—101.
84. *Preisig R.* Supplements to the editorial «Liver protection therapy». Schweiz Rundsh Med Prax 1970; 59: 1559—1560.
85. *Ильченко Л. Ю., Карлович Т. И.* Гепатопротекторы при хронических заболеваниях печени. Фарматека 2007; 8/9: 54—58.
86. *Мараховский Ю. Х., Рубенс Ю. П.* Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени. Медицина 2004; 1: 9—13.
87. *Конусова В. Г., Романова Е. С., Чурилова И. В.* Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 β человека. Цитокины и воспаление 2003; 2: 1: 20—27.
88. *Жужова И. В.* Клинико-эпидемиологическая и социально-психологическая характеристика ВИЧ-инфицированных в сочетании с гемоконтактными гепатитами и наркоманией. Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2006; 21.
89. *Retsky K. L., Freeman M. W., Frei B.* Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification. J Biol Chem 1993; 268: 1304—1309.
90. *Holtmann G., Adam B., Haag S. et al.* Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 11—12: 1099—1105.
91. *Crocenzi F. A., Roma M. G.* Silymarin as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis: new possibilities for an ancient medication. Curr Med Chem; 2006; 13: 9: 491—500.
92. *Hawke R. L., Schrieber S. J., Soule T. A., Wen Z et al.* J. Clin Pharmacol 2010; 50: 4: 434-449.
93. *Kircheis G., Nilius R., Held C. et al.* Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. Hepatology 1997; 25: 1351—1360.
94. *Mato J. M., Lu S. C.* Role of S-adenosyl- L-methionine in liver health and injury. Hepatology 2007; 45: 5: 1306—1312.
95. *Singal A. K., Jampana S. C., Weinman S. A.* Antioxidants as therapeutics for liver disease. Liver Int 2011; 31: 10: 1432—1448.
96. *Björnsson E., Verbaan H., Oksanen A. et al.* Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 7: 878—887.
97. *Gane E. J.* The mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients. Liver Int 2010; 7: 1019—1026.
98. *Kramer L., Hafer H., Bauer E. et al.* Relative impact of fatigue and sub-clinical cognitive brain dysfunction on quality of life in chronic hepatitis C infection. AIDS 2005; 19: Suppl 3: 85—92.
99. *Gomez E. V., Perez Y. M., Sanchez H. V. et al.* Antioxidant and immunomodulatory effects of Visusid in patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2010; 16: 21: 2638—2647.
100. *Кожока Т. Г.* Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки, проблемы производства и обеспечения населения. М.: 2007; 135.
101. *Козлов В. К., Стельмах В. В.* Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопатогенетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. Мед нов 2004; 4: 5—9.
102. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. Н-Л. 2004; 17—85.
103. *Chen S. W., Xin Q.* Anhiolitic-like effects of succinic acid in mice. Life Science 2003; 73: 25: 3257—3264.
104. *Roehrs C., Garrido-Sanabria E. R., Da Silva A. C. et al.* Succinate increases neuronal post-synaptic excitatory potentials *in vitro* and induces convulsive behavior through N-methyl-d-aspartate-mediated mechanisms. Neuroscience 2004; 125: 4: 965—971.
105. *Schoonover L. L.* Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction. Prog Cardiovascular Nursing 2001; 16: 1: 30—32.
106. *Афанасьев В. В.* Цитофлавин в интенсивной терапии: Пос для врачей. СПб.: 2005; 36.
107. *Коваленко А. Л.* Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксид-1-(N-метиламино)-D-глюцитоза: Автореф. дис. ... д-ра биол наук. СПб.: 2005; 48.
108. *Коваленко С. Н., Сологуб Т. В., Романцов М. Г.* Качество жизни больных хроническим вирусным гепатитом С. Вест СПб гос мед акад И. И. Мечникова. 2007; 4: 174—177.
109. *Коваленко С. Н., Романцов М. Г.* Качество жизни больных инфекционного стационара. Руководство для врачей-инфекционистов и клинических психологов /Под редакцией М. Г. Романцова. СПб.: 2010; 152.