

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ ПРИ ГЕПАТИТЕ С

УДК 615.35:616.36—002—092

Поступила 21.04.2010 г.



И.Г. Ситников, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней;  
М.С. Бохонов, к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

**Цель исследования** — изучение терапевтической эффективности препарата системной энзимотерапии вобэнзима на экспериментальной модели тетрахлорметанового гепатита и у больных парентеральным гепатитом С.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовались 340 белых крыс-самцов, у которых моделировался острый и хронический гепатит по общепринятой модели с применением четыреххлористого углерода. Клиническое исследование проводилось у 160 больных острым гепатитом С. Показатели липидного обмена определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью стандартных наборов ф. Нитан (Германия). Определение содержания молочной и пировиноградной кислот проводили энзиматическим методом.

**Результаты.** Гепатотропная активность вобэнзима проявляется в ограничении цитолиза, повышении белково-, гликогенсинтезирующей и антиоксидантной функций печени. Использование препарата в патогенетической терапии гепатита С оказывает положительное действие на углеводный, липидный, белковый обмен. Включение вобэнзима в патогенетическую терапию больных острым гепатитом С сокращает сроки госпитализации на 5—7 дней.

**Заключение.** Двухэтапный фармакологический скрининг определил достаточную силу и устойчивость гепатопротективного действия вобэнзима. Включение его в комбинированное патогенетическое лечение является обоснованным уже в остром периоде гепатита С.

**Ключевые слова:** парентеральный гепатит С, системная энзимотерапия, вобэнзим, экспериментальный гепатит, показатели белкового, липидного и углеводного обменов.

## English

## Pathogenetic substantiation and effectiveness of a systemic enzymotherapy at a hepatitis C

I.G. Sitnikov, M.D., professor, head of the infantile infectious disease chair;  
M.S. Bokhonov, c.m.s., assistant of the infantile infectious disease chair

Yaroslavl state medical academy, Yaroslavl

**Aim of investigation** is a study of a vobenzyme systemic enzymotherapy preparation therapeutic effectiveness on experimental model of a tetrachloromethane hepatitis and in patients with a parenteral hepatitis C.

**Materials and methods.** 340 white male-rats with the acute and chronic hepatitis simulation according to a generally adopted model with a carbon tetrachloride use were used in experiment. A clinical investigation was conducted in 160 patients with an acute hepatitis C. The lipid metabolism values were detected by the enzymatic colorimetric method with a use of the «Human» firm standard sets (Germany). A detection of the lactic and pyruvic acid content was made by enzymatic method.

**Results.** A hepatotropic activity of vobenzyme is manifested in a cytolysis reduction, an increase of the liver albumino-, glycogen synthesizing and antitoxic functions. A preparation use in a hepatitis C pathogenetic therapy has a positive effect on the carbohydrate, lipid, albuminous metabolisms. A vobenzyme inclusion into a pathogenetic therapy of patients with an acute hepatitis C reduces the hospitalization dates by 5—7 days.

**Conclusion.** A two-stage pharmacological screening has defined a sufficient force and stability of a vobenzyme hepatoprotective effect. Its inclusion into a combined pathogenetic treatment is already substantiated in an acute period of a hepatitis C.

**Key words:** parenteral hepatitis C, systemic enzymotherapy, vobenzyme, experimental hepatitis, values of the albuminous, lipid and carbohydrate metabolisms.

Для контактов: Ситников Иван Германович, тел. раб. 8(4852)73-67-69; e-mail: sitnikov@yma.ac.ru.

В соответствии с современными принципами лечения болезней печени программа комплексной терапии парентеральных гепатитов включает два основных направления. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на подавление возбудителя и его элиминацию. Основным средством такого лечения в настоящее время является интерферонотерапия, эффективность которой пока невысока и колеблется в зависимости от генотипа вируса гепатита С от 15% при монотерапии до 75% при комбинированном противовирусном лечении, однако стоимость последнего существенно возрастает [1—3]. При этом увеличивается число побочных нежелательных явлений: лихорадка, мышечные боли, кожные симптомы, снижение массы тела, рибавирининдуцированные гематологические симптомы (анемия, нейтропения), интерферониндуцированная депрессия и др. Значительно ухудшается качество жизни больных и возникает необходимость многочисленных инъекций, из-за чего до 25% пациентов вынуждены прекратить лечение [4, 5].

Второе направление — патогенетическая терапия. Еще С.П. Боткин сформулировал принципы такого лечения: четкое дозирование и сочетание. В определенной степени препятствуют прогрессированию фиброза и способствуют регенерации адекватные и эффективные средства гепатопротективного действия [6, 7]. Несмотря на большой клинический опыт, границы применения гепатопротекторов, да и сам круг препаратов до сих пор не очерчены.

Одной из групп средств гепатозащитного действия являются препараты системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим). Принципиально новым подходом стало их использование в лечении и профилактике целого ряда заболеваний [8], в том числе и инфекционных [9]. Введенные внутрь препараты частично всасываются в кровь, оказывают системное воздействие на организм и обладают противовоспалительным, противоотечным и иммуномодулирующим эффектом [10].

Метод системной энзимотерапии основан на комплексном воздействии натуральных ферментов растительного и животного происхождения на ключевые физиологические и патобиохимические процессы в организме [9, 11]. Однако в гепатологии изучение влияния полиферментных препаратов на расстройства белкового, липидного и углеводного обменов у больных гепатитом С не проводилось.

**Цель исследования** — оценка терапевтической эффективности препарата системной энзимотерапии вобэнзима на экспериментальной модели тетрахлорметанового гепатита и у больных парентеральным гепатитом С.

**Материалы и методы.** Исследование включало экспериментальную и клиническую часть. В эксперименте использовались 340 белых крыс-самцов, у которых моделировался острый и хронический гепатит по общепринятой модели с применением четыреххлористого углерода, утвержденной Государственным фармакологическим комитетом России [12, 13]. Эксперимент проводился в два этапа. На первом, жестком, этапе учитывали процент выживаемости и продолжительность

жизни животных. На втором этапе уточнялся характер гепатопротективной активности вобэнзима с выявлением механизма его действия. Для оценки фармакологической эффективности использовался объективный и универсальный коэффициент гепатопротективной активности — КГА [14].

Биохимические исследования включали определение показателей, характеризующих функциональную активность гепатоцитов: АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), альбуминов, глобулинов крови, гликогена печени, свободных жирных кислот (СЖК), глюкозы крови экспериментальных животных [15—17], а также гистоморфологические исследования, на основании которых можно было сделать вывод о характере влияния вобэнзима на структурное состояние органа [14].

Клиническое исследование проводилось у 160 больных острым гепатитом С, находившихся на лечении в гепатитном отделении Инфекционной клинической больницы №1 г. Ярославля.

В соответствии с задачами исследования были выделены две группы. Основную группу составили 110 пациентов (50 женщин и 60 мужчин), получавших в составе комплексной терапии вобэнзим. Легкое течение гепатита С отмечено у 30, среднетяжелое — у 70, тяжелое — у 10 больных. Парентеральный путь передачи выявлен у 60 больных, половой — у 50. Средний возраст больных основной группы составил  $30,1 \pm 7,8$  года.

В группу сравнения вошли 50 человек (22 женщины и 28 мужчин), получавших традиционную базисную терапию. Легкое течение было у 17, среднетяжелое — у 24, тяжелое — у 9 больных. Парентеральный путь передачи отмечен у 26 больных, половой — у 24. Средний возраст больных группы сравнения —  $22,6 \pm 3,9$  года. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и основному заболеванию, статистически значимых различий не определялось.

Программа обследования больных включала: клинико-anamnestический метод; выявление маркеров гепатита С методом ПЦР РНК HCV («ДНК-технология», Россия) и ИФА; исследования крови на общий билирубин и его фракции, ферменты цитолиза (аминотрансферазы АЛТ и АСТ), ЩФ. Концентрацию общего холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, триглицеридов и СЖК определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью стандартных наборов ф. Нупап (Германия). Определение содержания глюкозы осуществлялось по стандартизированным методикам с использованием реактивов ф. «Лахема» (Чехия). Определение содержания молочной и пировиноградной кислот проводили энзиматическим методом. Контрольную группу составили 33 здоровых человека для установления нормативов необходимых показателей плазмы крови. Время наблюдения за больными в стационаре составляло от 3 нед до 2 мес в зависимости от тяжести заболевания, время катамnestического наблюдения — 6 мес.

Беспрерывная патогенетическая терапия продолжалась от 21 до 35 дней в зависимости от тяжести течения заболевания. Доза вобэнзима составляла в 1-ю

неделю лечения по 7 драже 3 раза в сутки, во 2-ю неделю — по 5 драже 3 раза в сутки, с 3-й недели — по 2—3 драже 3 раза в сутки.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе эксперимента по результатам расчета КГА установлено, что вобэнзим активно повышает выживаемость и продолжительность жизни животных, продемонстрировав высокую степень гепатопротективной активности (КГА=0,43).

Исследования второго этапа выявили, какие преимущественные точки приложения в гепатопротективном процессе имеет вобэнзим. Результаты биохимических исследований показали, что его использование на 20% снижает аланинтрансферазную активность крови экспериментальных животных по сравнению с контролем,  $p < 0,05$  (табл. 1), т.е. препарат системной энзимотерапии способствует уменьшению явлений цитолиза. На активность ЩФ крови крыс вобэнзим существенно не оказывает ( $p > 0,05$ ), однако он в 3 раза активнее по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) препятствует падению концентрации печеночного гликогена, способствует улучшению гликогенсинтезирующей функции печени.

Поскольку при развитии острого экспериментального гепатита снижался уровень альбуминов, а концентрация глобулинов оставалась на уровне интактного контроля, это приводило к падению значений коэффициента «альбумины/глобулины». Вобэнзим достоверно препятствовал снижению концентрации альбуминов,  $p < 0,05$  (табл. 2), и способствовал нормализации коэффициента «альбумины/глобулины» сыворотки крови экспериментальных животных.

Поражение печени крыс тетрахлорметаном значимо снижало в гепатоцитах активность микросомальных

ферментов, на что указывало удлинение у крыс времени «гексеналового сна» в 2,8 раза. Введение вобэнзима в значительной мере нормализовало данный показатель ( $p < 0,05$ ).

В процессе формирования хронического гепатита установлено нарушение целостности и активности мембранных структур, уровня анаболических и катаболических процессов как целого организма, так и отдельно взятого органа или определенных клеточных образований [14].

Использование системной энзимотерапии на фоне развития хронического гепатита способствовало оптимизации различных сторон энергетического обмена гепатоцитов, препятствовало чрезмерной активации липолиза, повышению концентрации в крови и тканях СЖК и переводу клеточной энергетики преимущественно на липидный баланс (табл. 3). Это приводит к снижению энергетической значимости анаэробного гликолиза, что, в свою очередь, позволяет сохранять значимые запасы гликогена в печени и препятствует снижению концентрации глюкозы в крови [3].

Предотвращение цитолиза гепатоцитов и поддержание функционального состояния клеточной биоэнергетики способствует сохранению в печени достаточно высокой активности синтетических (репаративных) процессов [3].

Биохимические изменения, возникающие при моделировании хронического гепатита и приводящие к фиброзу и циррозу печени, на фоне введения вобэнзима менялись и качественно, и количественно. Это приводило к трансформации морфологической картины моделируемого процесса. В контрольной группе по результатам гистологического исследования проявления фиброза и цирроза печени выявлялись в 100% случаев. В балльной оценке коэффициент поражения печени равнялся 2 баллам, у интактных животных он составлял 0,5 балла, при использовании вобэнзима — 1,2 балла ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, по итогам второго этапа скрининга отмечено достаточно активное, стабильное и разноплановое гепатопротективное действие вобэнзима, основными аспектами гепатотропной активности которого стало ограничение цитолиза, повышение белково-, гликогенсинтезирующей и антиоксидантной функций печени и, как следствие этого, уменьшение ее структурного поражения.

С учетом результатов экспериментального исследо-

Таблица 1

**Влияние вобэнзима на активность АЛТ крови и КГА**

Группы животных	Активность АЛТ крови, нмоль/с·л (M±m)	КГА
Интактные	143±9	1,00
Контрольные	331±23*	0,00
Вобэнзим	253±15**	0,47

\* — статистически значимые различия с группой интактных животных,  $p < 0,05$ ;

\*\* — с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Влияние вобэнзима на содержание альбуминов и глобулинов крови, г/л**

Группы животных	Альбумины		Глобулины		Альбумины/глобулины		Суммарный КГА
	M±m	КГА	M±m	КГА	M±m	КГА	
Интактные	39,3±3,1	1,00	24,0±0,9	1,00	1,63±0,12	1,00	1,00
Контрольные	30,1±1,1*	0,00	27,2±2,2	0,00	1,11±0,15*	0,00	0,00
Вобэнзим	37,0±2,5*	0,75	25,3±1,0	0,59	1,46±0,14	0,67	0,67

\* — статистически значимые различия с группой интактных животных,  $p < 0,05$ ;

\*\* — с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Влияние вобэнзима на динамику содержания свободных жирных кислот и глюкозы в крови при экспериментальном хроническом тетрахлорметановом гепатите (M±m)**

Группы животных	Формирование хронического гепатита		
	15 дней	30 дней	45 дней
Глюкоза, мкмоль/л			
Контроль	83,5±3,0*	85,1±3,8	81,4±2,7*
Вобэнзим	90,9±2,8	91,6±3,8	88,4±3,3
Интактные	—	95,4±3,3	—
СЖК, мкмоль/л			
Контроль	3018±356*	3452±563*	2540±323*
Вобэнзим	2220±282	1990±214*	2057±218
Интактные	—	1682±240	—

\* — статистически значимые различия с группой интактных животных, p<0,05;

+ — с контрольной группой, p<0,05.

вания вобэнзим был включен в базовую схему лечения больных острым гепатитом С.

Результаты клинического исследования показали, что у больных основной группы происходило более быстрое (на 4—5 дней) купирование симптомов интоксикации, абдоминального и диспептического синдромов, желтушности кожи и склер, гепатомегалии. Применение вобэнзима способствовало быстрому уменьшению отека стенок желчного пузыря и нормализации эвакуаторной функции желчевыводящих путей (по данным УЗИ). Анализ изменений стандартных биохимических

показателей крови больных основной группы выявил достоверно более быстрое снижение концентрации билирубина, ингибирование активности аминотрансфераз (табл. 4).

Показатели жирового обмена до лечения в обеих группах больных парентеральным гепатитом С носили сходный характер: выявлено достоверное увеличение β-липопротеинов и СЖК. Влияние терапии вобэнзимом на жировой обмен выражалось в достоверном снижении до нормальных значений β-липопротеинов при легком и среднетяжелом течении вирусного гепатита в основной группе, что также отмечалось при легком течении заболевания в группе сравнения, p<0,05 (табл. 5). Уровень СЖК достоверно снизился до контрольных значений только в основной группе при легком и среднетяжелом течении, p<0,05. При тяжелом течении гепатита в основной группе показатель СЖК был выше нормы, но достоверно ниже, чем в группе сравнения, p<0,05. Содержание холестерина и триглицеридов у больных со среднетяжелым и тяжелым течением гепатита в группе сравнения было достоверно выше, чем в основной группе и контроле, p<0,05. Таким образом, по изучаемым показателям уровень катаболизма липидов при лечении острого гепатита С у больных основной группы был выше, чем в группе сравнения. Вобэнзим препятствовал повышению концентрации в крови СЖК и переводу клеточной энергетики преимущественно на липидный баланс, что благоприятно влияло на функции митохондрий, усиливая в них процессы аэробного окисления субстратов, активность дыхательной цепи и синтеза макроэргов.

Показатели углеводного обмена до лечения в обеих группах больных гепатитом С носили сходный харак-

Таблица 4

**Продолжительность биохимических нарушений крови у больных острым гепатитом С в зависимости от тяжести течения (M±m)**

Показатели	Средняя продолжительность, дней					
	Основная группа (n=110)			Группа сравнения (n=50)		
	I	II	III	I	II	III
Гипербилирубинемия	13,1±1,3	18,5±1,6*	23,7±1,8*	15,6±1,7	25,2±1,4	28,2±2,2
Гиперферментемия (АЛТ)	18,5±1,8	22,6±2,5*	29,2±2,1*	21,1±1,2	31,0±1,9	34,3±1,8

Примечания. Здесь и далее I — легкое течение, II — среднетяжелое течение, III — тяжелое течение гепатита С; \* и + — статистически значимые различия между группами при p<0,05 и p<0,01.

Таблица 5

**Показатели липидного обмена в зависимости от тяжести течения острого гепатита С после лечения (M±m)**

Показатели	Контроль (n=33)	Основная группа (n=110)			Группа сравнения (n=50)		
		I	II	III	I	II	III
Холестерин, ммоль/л	4,88±1,65	4,53±0,98	6,11±0,82	7,40±0,20*	4,92±0,57	7,95±0,16**	8,17±0,12**
Триглицериды, ммоль/л	1,10±0,55	1,29±0,31	1,02±0,30	1,31±0,30	1,15±0,11	1,52±0,09*	1,85±0,07**
β-липопротеины, г/л	3,77±0,77	3,87±0,57	5,25±1,11	6,98±0,73 <sup>‡</sup>	4,42±0,18	6,22±0,21*	7,23±0,14 <sup>‡</sup>
СЖК, мг%	8,71±0,43	9,93±0,63	9,99±1,17	12,08±0,45 <sup>‡</sup>	11,86±0,54 <sup>‡</sup>	12,05±0,11**	12,89±0,13**

\* — статистически значимые различия с основной группой, p<0,05; + и # — с контрольной группой, p<0,05 и p<0,01 соответственно.

Таблица 6

Показатели углеводного обмена у больных острым гепатитом С до лечения (M±m)

Показатели	Контроль (n=33)	Основная группа (n=110)	Группа сравнения (n=50)
Молочная кислота, ммоль/л	1,37±0,38	2,21±0,17*	2,94±0,37*
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	68,20±22,60	35,89±3,04*	36,57±2,89*
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,84	3,41±0,55	3,85±0,76

\* — статистически значимые различия с контрольной группой, p<0,05.

Таблица 7

Показатели углеводного обмена в зависимости от тяжести течения острого гепатита С после лечения (M±m)

Показатели	Контроль (n=33)	Основная группа (n=110)			Группа сравнения (n=50)		
		I	II	III	I	II	III
Молочная кислота, ммоль/л	1,37±0,38	1,28±0,14	1,56±0,23	1,93±0,05*	1,73±0,57	1,96±0,18**	2,17±0,11**
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	68,20±22,60	84,50±3,15	62,81±16,41	42,12±1,99*	71,25±9,11*	51,54±6,78	40,85±2,13*
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,84	4,53±0,47	4,77±0,46	3,40±0,34*	3,80±0,37	3,53±0,19**	2,97±0,28*

\* — статистически значимые различия с основной группой, p<0,05; \* — с контрольной группой, p<0,05.

тер. Выявлено статистически значимое увеличение содержания молочной кислоты, p<0,05, и снижение — пировиноградной, p<0,05 (табл. 6). Уровни глюкозы крови у всех больных соответствовали нижним границам нормы.

В период ранней реконвалесценции содержание молочной кислоты при среднетяжелом и легком течении заболевания вернулось к норме у больных основной группы. При тяжелом течении оно осталось выше контрольных значений, но достоверно ниже, чем в группе сравнения, p<0,05 (табл. 7). Уровень пировиноградной кислоты при легком и среднетяжелом течении в основной группе также соответствовал норме, при тяжелом течении заболевания он был близок к нормальным значениям, но достоверно не достигал их, p<0,05. Содержание глюкозы крови при легких и среднетяжелых формах было нормальным, но достоверно выше, чем до лечения, p<0,05.

В группе сравнения после проведенного лечения содержание молочной кислоты достоверно снизилось только при легком течении вирусного гепатита. При среднетяжелом и тяжелом течении оно оказалось выше нормы и выше, чем в основной группе, p<0,05. Содержание пировиноградной кислоты не восстановилось при тяжелом течении. Содержание глюкозы крови в группе сравнения было достоверно низким, кроме больных с легким течением гепатита. Следовательно, восстановление показателей углеводного обмена у больных основной группы происходило быстрее.

Таким образом, одним из механизмов гепатопротективного действия вобэнзима является нормализация показателей липидного и углеводного обменов, что имеет большое значение для оптимизации патогенетической терапии острого гепатита С и быстрого

восстановления функционального состояния печени.

**Заключение.** Двухэтапный фармакологический скрининг с учетом коэффициента гепатопротективной активности определил достаточную силу и устойчивость гепатопротективного действия вобэнзима. Препарат во все фазы эксперимента препятствовал повышению концентрации в крови свободных жирных кислот и переводу клеточной энергетики преимущественно на липидный баланс, что благоприятно влияло на функции митохондрий, усиливая в них процессы аэробного окисления субстратов, активность дыхательной цепи и синтеза макроэргов.

Включение вобэнзима в комбинированное патогенетическое лечение является обоснованным уже в остром периоде гепатита С. Он оказывает положительное действие на активность ферментов цитолиза, а также углеводный, липидный, белковый обмены. Влияние вобэнзима на углеводный обмен больных гепатитом С в остром периоде заключается в увеличении утилизации глюкозы, снижении в крови уровня лактата и повышении пирувата. Восстановление углеводного обмена способствует улучшению энергетического обмена: усиливается катаболизм липидов, что находит отражение в изменении показателей липидного обмена — снижении холестерина сыворотки крови, β-липопротеинов и триглицеридов.

Применение вобэнзима в лечении больных острым гепатитом С приводит к достоверному уменьшению продолжительности и выраженности симптомов интоксикации, диспептических явлений, желтушности кожи и слизистых оболочек, гепатомегалии, а также к сокращению сроков госпитализации на 5—7 дней. Действие препарата способствует снижению активности ферментов цитолиза, что позволяет оптимизировать ле-

чение заболевания, восстанавливая функциональное состояние печени.

### Литература

1. Иванова Л.М., Кудинова Н.А., Набатчикова Г.Б., Ширяева Е.А. Варианты лечения хронического гепатита. Рос журнал гастроэнтерол, гепатол, колонопроктол 2004; 5(14): 80.
2. Alberti A., Benvegnu L. Management of hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 90—103.
3. Zakim D., Boyer T.D. Hepatology: a textbook of liver disease (second ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1990.
4. Arthur M.J.P. Reversibility of liver fibrosis following treatment for hepatitis C. Gastroenterology 2002; 122: 1525—1528.
5. Falck-Ytter Y., Kale H., Mullen K.D. et al. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. Ann Intern Med 2002; 136: 288—292.
6. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. Лечащий врач 2002; 6: 55—58.
7. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Информационный сервер ФАРМиндекс. Сборник для практикующих врачей. Вып. 2. Гепатология. 2005.
8. Повышение эффективности и снижение побочных эффектов антибактериальной терапии методом системной энзимотерапии. Метод. реком. (№32) Департамента здравоохранения г. Москвы. М; 2005; 32 с.
9. Кнорринг Г.Ю., Ремезов А.П. Применение системной энзимотерапии для лечения инфекционных болезней. Terra Medica 2004; 4: 6—8.
10. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. Цитокины и воспаление 2004; 3(3): 48—53.
11. Шляпников С.А. Применение системной энзимотерапии в комплексном лечении больных сепсисом. Инф. письмо. СПб; 2001.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М: Ремедиум, 2000.
13. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения. Химико-фармацевтический журнал 1990; 7: 10—15.
14. Ситников И.Г., Малеев В.В., Федоров В.Н., Шошин А.А. Фармакологическая эффективность гепатопротективных лекарственных средств при парентеральных вирусных гепатитах. Инфекционные болезни 2005; 3(3): 12—17.
15. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшиковой. М: Наука; 1987; 368 с.
16. Осинская В.О. Исследования обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма. Биохимия 1977; 3: 537—539.
17. Прошина Л.Я. Исследования серотонина и гистамина в одной пробе крови. Лабораторное дело 1981; 2: 90—93.