

Элементный состав препарата Лаеннек и его ключевая роль в фармакологическом воздействии препарата

О.А. Громова, доктор медицинских наук, профессор РСЦ ИМ ЮНЕСКО

И.Ю. Торшин, кандидат химических наук, старший научный сотрудник РСЦ ИМ ЮНЕСКО

А.Ю. Волков, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией масс-спектрометрических исследований кафедры клинической и лабораторной диагностики РГМУ

С.Н. Смарыгин, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической и аналитической химии РГАУ МСХА

О.А. Назаренко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ИвГМА

Москва, Россия

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

1 ВВЕДЕНИЕ

Применение препаратов на основе компонентов природного происхождения, производимых с использованием современных молекулярно-биологических технологий, – перспективное направление в фармакотерапии самых различных заболеваний. В отличие от препаратов-моноформ (будь то синтетические препараты или дозированные нутриенты, такие как

омега-3, витамин D, соли магния, кальция и т.д.) препараты на основе природных экстрактов обладают сложным многокомпонентным составом. Хотя сложность состава этих препаратов существенно затрудняет оценку фармакокинетики и фармакодинамики, именно комплексность является гарантом разнонаправленного фармакотерапевтического воздействия их на организм человека. Тщательное изучение качественного и количественного состава таких препаратов имеет принципиальное значение для понимания механизмов их терапевтического воздействия.

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Ю. Волков, С.Н. Смарыгин, О.А. Назаренко. *Элементный состав препарата Лаеннек и его ключевая роль в фармакологическом воздействии препарата // Пластическая хирургия и косметология. 2010(4)*

Препарат Лаеннек – мультикомпонентный препарат на основе гидролизата плаценты, обладающий репаративным и гепатопротекторным действием. Проведен анализ элементного состава, показавший высокую степень очистки препарата от токсичных элементов. В составе препарата определено значительное количество цинка. При этом содержание цинка отличается высокой стабильностью, которая характерна и для содержания других жизненно важных микроэлементов в препарате – селена, меди, бора, йода, кобальта, что указывает на высокий стандарт технологии производства и тщательный отбор доноров. Авторы полагают, что элементный состав препарата в значительной степени влияет на его терапевтический эффект.

Ключевые слова:

микроэлементы, цинк, гидролизат плаценты, Лаеннек

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.Yu. Volkov, S.N. Smarygin. *Elemental composition of the drug product Laennec and its key role in the pharmacological action of the preparation // Plastic Surgery and Cosmetology. 2010(4)*

Drug product Laennec is a multicomponent preparation based on placenta hydrolyzate that possesses reparative and hepatoprotective actions. An elemental analysis was performed, and a high grade of decontamination of toxic elements was revealed. Significant amount of zinc was found in the composition of the drug. Moreover, the zinc content was highly stable, as well as the content of the other essential microelements – selenium, copper, boron, iodine, cobalt – in the preparation, which indicates a high standard of the manufacturing technology and a careful selection of donors. The authors believe that the elemental composition of the preparation has a significant impact on its therapeutic effect.

Key words:

trace elements, trace element-containing enzymes, placenta hydrolysate, Laennec

Цель статьи – представить результаты исследований макро- и микроэлементного состава и количественного анализа элементов в препарате природного происхождения – очищенного гидролизата плаценты человека – Лаеннек (Laennec, Japan bio-products industry, Co. Ltd., Япония).

Характеристика препарата

Гидролизаты плаценты человека обладают высокоэффективными ранозаживляющим и регенерирующим действиями при лечении ожогов, трофических язв, заживлении послеоперационных ран, что показано как в эксперименте [2], так и при клинических наблюдениях [3]. Сырьем для получения субстанции препарата является плацента человека, получаемая с письменного разрешения женщины, проходившей регулярное дородовое наблюдение у врача и благополучно родившей здорового ребенка. Препарат производится по GMP-стандарту с использованием многоступенчатого молекулярного фракционирования, в ходе которого удаляются все белковые и небелковые вещества с молекулярным весом более 100 кДа.

С 1956 года Лаеннек успешно применяется в клинической практике в рамках Государственной программы оздоровления нации, проводимой Министерством здравоохранения и благосостояния Японии. В настоящее время препарат используется врачами многих стран мира для лечения 80 различных нозологий, в том числе аденомы предстательной железы, климактерических расстройств, аллергических дерматитов, бессонницы, нарушений обмена веществ, а также для решения задач эстетической медицины. В России препарат зарегистрирован как гепатопротектор и иммуномодулятор (владелец регистрационного удостоверения – ООО «Клиника RANA», регистрационное удостоверение №013851/01–2008).

Механизмы гепатопротекторного, иммуномодулирующего, регуляторного и регенеративного действий препарата обусловлены наличием в составе препарата многочисленных факторов роста (GF): инсулиноподобного (IGF), гепатоцитов (HGF), фибробластов (FGF), а также интерлейкинов (IL-1, -2, -3, -4), эритропоэтина, интерферона, витаминов, макро- и микроэлементов [4]. Хотя качественный анализ подтверждает многокомпонентность препарата, определение количественного содержания каждого элемента представляет собой отдельную исследовательскую задачу.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2010 году на базе кафедры клинической и лабораторной диагностики РГМУ было исследовано 10 образцов препарата Лаеннек (ампулы по 2 мл) раз-

личных серий: №87122 (годен до 11.2011), №99191 (годен до 08.2012), №93142 (годен до 02.2012), №80674 (годен до 05.2011), №96165 (годен до 05.2012), №052570 (годен до 04.2013). Образцы из ампул отбирались в пластиковые пробирки и разбавлялись в пропорции 1:4 бидистиллированной и деионизированной водой. При проведении масс-спектрометрии в качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Калибровочные растворы были приготовлены из стандартных растворов фирмы VTRC с известным содержанием в диапазоне от 5–1000 мкг/л (10–7%). Полученные растворы анализировались на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «Plasma Quad PQ2 Turbo» (VG Elemental, Англия). Рабочая мощность СВЧ-генератора была 1,3 кВт. Расход плазмообразующего газа (аргона) – 14 л/мин, расход транспортирующего газа – 0,89 мл/мин. Проводилось 3 экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала – 60 секунд. Этот метод признан наиболее точным и производительным. Он дает возможность количественно анализировать почти все элементы таблицы Д.И. Менделеева даже в следовых количествах.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведен качественный и количественный анализ 68 элементов периодической системы Д.И. Менделеева, входящих в состав препарата Лаеннек. Результаты анализа макроэлементного состава показаны в **таблице 1**, микроэлементного – в **таблице 2**.

Исследованные образцы препарата Лаеннек отличались очень низким (практически следовым) содержанием токсичных и условно токсичных микроэлементов. Суммарное содержание Y, Nb, Mo, Rh, Pd, Cd, Sn, Sb, Te, Cs, Ba, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U, Be составило 3,58 мкг/кг, в то время как содержание отдельных микроэлементов этой группы – в среднем 0,1 мкг/кг. Столь низкое содержание токсичных микроэлементов говорит о качественном питании доноров плаценты, благоприятном состоянии экологической среды их проживания, а также о высокой технологии, исключающей попадание токсичных элементов в процессе производства Лаеннека.

В составе Лаеннека обнаружено значительное количество фосфора (4577810 мкг/кг). Высокое содержание фосфора объясняется тем, что в плаценте сконцентрированы такие энергоемкие молекулы, как АТФ и другие нуклеотиды. В составе препарата найдено также значительное количество серы (37587 мкг/кг), обусловленное, скорее всего, значительным количеством серосодержащих аминокислот.

кислот цистеина и метионина в составе препарата. Альтернативным объяснением является содержание в составе гидролизата плаценты значительных количеств цистеин- и метионин-содержащих белков. Серосодержащие аминокислоты цистеин и метионин имеют огромное значение для гепатопротекции. Цистеин, в частности, оказывает значительное гепатопротекторное действие при пероральном приеме

и внутривенном введении, улучшает интенсивность роста гепатоцитов и повышает уровни содержания глутатиона и цинка в плазме [5].

Обращают на себя внимание еще две особенности макроэлементного состава препарата: относительно небольшие отклонения количественных показателей содержания элементов в исследованных образцах и соотношения K/Na/Cl.

Таблица 1. Макроэлементный состав препарата Лаеннек

Элемент	Содержание (среднее значение), мкг/кг	Стандартное отклонение	Стандартное отклонение,%*
N	24 190 431,00	4650 062,00	0,19
P	4577 810,00	257 467,00	0,05
C	57 472,00	8736,00	0,15
S	37 587,00	1388,00	0,04
Cl	5207,00	139,00	0,03
Na	2290,00	154,00	0,07
Mg	24,70	3,50	0,14
K	10,00	2,00	0,20
Ca	6,45	1,20	0,18

* «Стандартное отклонение,%» – отношение стандартного отклонения к среднему значению содержания элемента

Таблица 2. Микроэлементный состав препарата Лаеннек

Элемент	Содержание, мкг/кг (среднее значение)	Стандартное отклонение	Стандартное отклонение,%*
Zn	788,00	114,00	0,14
Br	76,00	8,00	0,10
Si	37,00	5,00	0,12
Fe	12,00	3,00	0,29
Mn	7,48	0,78	0,10
Sc	4,37	1,6	0,41
Se	2,45	0,56	0,23
Rb	1,97	0,08	0,04
Cr	1,74	0,25	0,14
V	1,26	0,10	0,08
Cu	1,16	0,06	0,05
I	1,12	0,05	0,05
Li	0,68	0,20	0,31
B	0,64	0,23	0,36
Co	0,24	0,02	0,09
Ge	0,02	0,005	0,21

* «Стандартное отклонение,%» – отношение стандартного отклонения к среднему значению содержания элемента

Так, отклонения в содержании всех макроэлементов не превышали 20% в исследованных образцах (**таблица 1**), при этом отклонения в содержании фосфора, серы, хлора не превышали 5%. Отметим, что разброс содержания микроэлементов и ультрамикроэлементов составил в среднем 18% (**таблица 2**).

При сравнении с ранее нами исследованными препаратами на основе компонентов природного происхождения Лаеннек отличается, пожалуй, наибольшей стабильностью элементного состава. Например, при исследовании препарата Церебролизин (экстракт головного мозга молодых свиней до 6 месяцев, нейропротектор и нейротрофик) разброс в содержании отдельных микроэлементов превышал 2 порядка (то есть количественные показатели содержания элементов отличались в 100–300 раз в различных образцах) [6]. Высокая стабильность элементного состава препарата Лаеннек соответствует выполнению технологических и медико-этических норм при донации плаценты после благополучного завершения здоровой беременности.

Что касается второй, обращает на себя внимание высокая стабильность содержания ионов Na^+ и Cl^- на фоне некоторой диспропорции в соотношении $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ (2290:5207, то есть приблизительно 1:2).

Очевидно, что Na^+ и Cl^- входят в состав хлорида натрия – ионной основы плазмы крови, и нормальное соотношение $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ составляет 1:1. Содержание других катионов макроэлементов – калия и магния невелико (Mg^{++} – 25 мкг/кг, K^+ – 10 мкг/кг), так что повышенное содержание хлорид-аниона не может быть объяснено за счет других солей в составе препарата. В документах фирмы-производителя указано, что сверхчистая соляная кислота используется для стандартизации pH препарата, поэтому повышенное содержание хлорид-анионов объясняется, скорее всего, этой технологической процедурой.

В микроэлементном составе препарата Лаеннек обращают на себя внимание повышенное содержание цинка, брома и относительно высокое содержание кобальта и селена природного происхождения. Данные о биологической роли микроэлементов, выявленных в составе препарата Лаеннек, отображены на **рисунке**. В отношении терапевтических свойств исследованных образцов особый интерес представляет стабильное содержание цинка и кобальта при значительном их количестве в препарате.

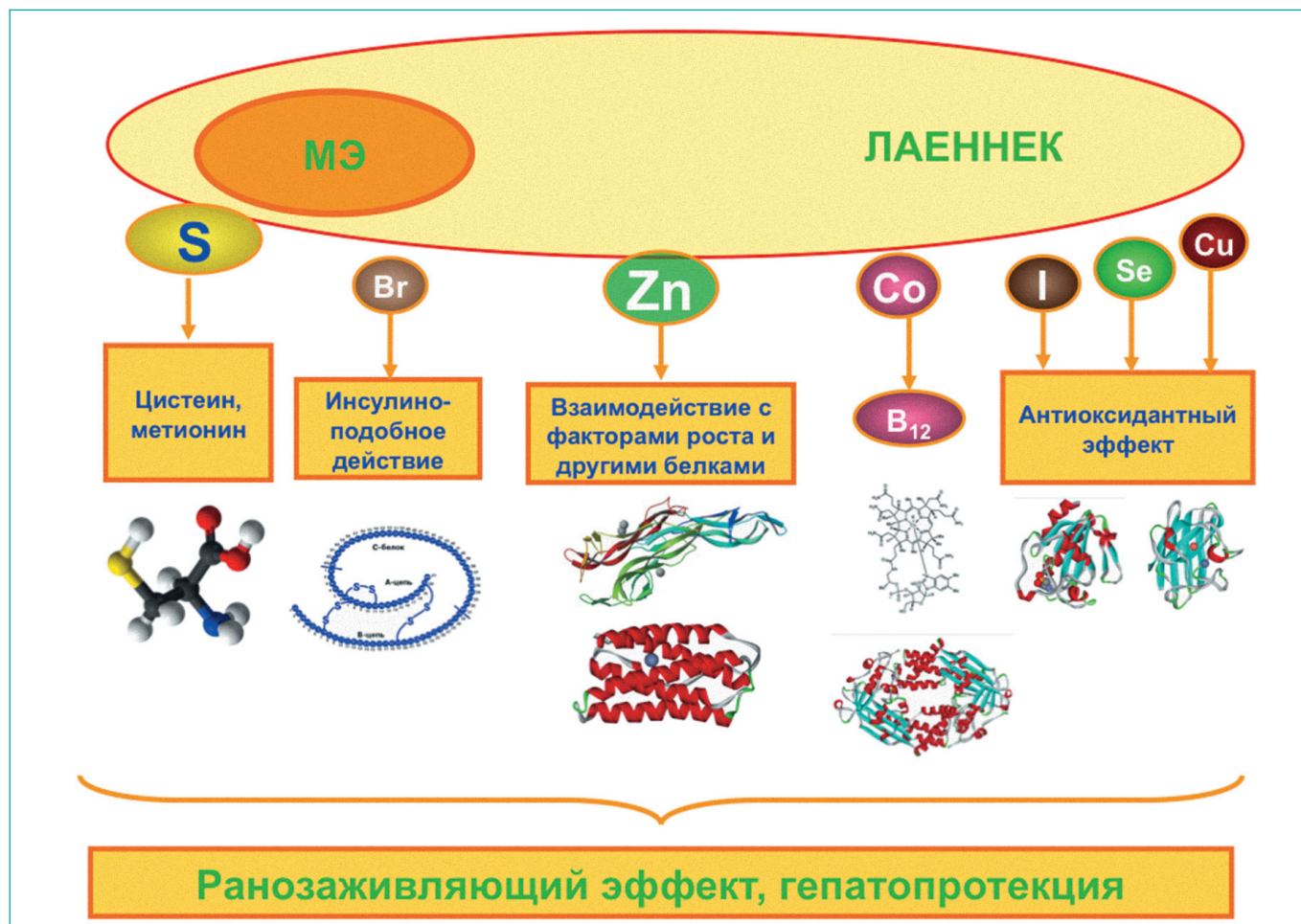


Рисунок. Элементный состав и механизмы действия препарата Лаеннек

Бром

Присутствие сравнительно большого количества брома объясняется, вероятно, особенностями питания доноров (для Японии традиционно включение в рацион морепродуктов с повышенным содержанием брома, йода и других «морских» микроэлементов). В организме человека содержится 120–320 мг брома, содержание брома в печени – 1,5–4,0 мг. Хорошо известно, что бром усиливает процессы торможения в коре головного мозга и, как показали недавние исследования, необходим для синтеза нейропептида В [7] и биосинтеза тестостерона. Известно, что бром усиливает действие инсулина. Более того, прием тиамина бромидом (назначаемого для лечения неврозов) также оказывает положительное влияние на печень [8].

Цинк

Препарат Лаеннек содержит большое количество эссенциального микроэлемента цинка: 788 ± 114 мкг/кг. При этом содержание цинка в исследованных образцах было довольно стабильно: различия между образцами не превышали 15% (**таблица 2**). Соотношение Zn/Cu – важная пропорция. Преобладание меди над цинком соответствует более активным воспалительным процессам. Наоборот, преобладание цинка – указывает на возможное противовоспалительное действие. В препарате Лаеннек соотношение Zn/Cu составляет 600:1. Наиболее вероятным объяснением высокого содержания цинка и сравнительно низкой его вариабельности и низкого содержания меди в препарате может быть специфическое связывание цинка определенными белками, входящими в состав гидролизатов плаценты.

Общеизвестно, что цинк [9] является обязательным кофактором многочисленных белков – факторов транскрипции, ростовых факторов и др. При дефиците цинка активность всех этих веществ резко падает, так как довольно часто цинк стабилизирует биологически активную конформацию этих важных белковых молекул. По данным фирмы-производителя, в состав препарата Лаеннек входят многочисленные ростовые факторы (GF): инсулиноподобные (IGF), роста гепатоцитов (HGF), роста фибробластов (FGF), эпидермальный (EGF), роста нервов (NGF), роста колоний гранулоцитов (G-CSF) и макрофагов (M-CSF), трансформирующий фактор роста клеток (TGF- β 1), ростовые факторы PDGF-BB, VEGF, TNF- α , цитокины – IL 1–6, -8, -10, -12, эритропоэтин, интерферон-гамма IFN- γ , лептин [4].

В рамках настоящего исследования особый интерес представляет то, что среди перечисленных факторов роста, по крайней мере, два связывают цинк – NGF и IFN- γ . NGF необходим для развития и функционирования симпатической и сенсорной

нервной системы, стимулирует деление и дифференциацию нервных клеток. Значение того важнейшего факта, что цинк принципиально необходим для функционирования NGF, только начинает осознаваться. Достоверно известно, что содержание цинка в значительной мере влияет на вторичную и третичную структуры NGF, и структурные изменения, вызываемые цинком, приводят к непосредственному усилению нейротрофических свойств NGF [10]. Производимый макрофагами альфа-интерферон обладает высокой антивирусной активностью. Известно, что интерфероны связывают цинк [9].

Кроме того, цинк необходим для внутриклеточной передачи сигнала от интерфероновых рецепторов, которая осуществляется с участием специальных плацентарных цинк-связывающих белков, таких как ZFAT, ZFNH4, ZIP8 и т.д.

При достаточных количествах цинка антивирусная активность интерферона-альфа человека увеличивается в 10 раз и более [11].

Цинк также входит в состав Cu, Zn-супероксиддисмутаза, известных антиоксидантных ферментов [9]. Следует отметить, что внутривенное введение препарата Лаеннек в эксперименте способствовало увеличению активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза и миелопероксидазы [12].

В целом, стабильность содержания цинка в препарате Лаеннек соответствует некоторой процедуре стандартизации препарата по цинк-связывающим белкам или непосредственно по цинку. Белково-пептидный состав гидролизатов плаценты не ограничен перечисленными факторами роста. Поэтому, представляет интерес систематический анализ цинк-содержащих плацентарных белков с молекулярной массой до 100 кДа с использованием метода анализа функциональных взаимосвязей [13]. Весьма вероятно, что многие из этих белков будут входить в состав гидролизатов плаценты и, следовательно, в состав препарата Лаеннек.

Кобальт

В составе препарата Лаеннек было установлено наличие стабильного количества кобальта – 0.24 ± 0.02 мкг/кг. Кобальт является ультрамикроэлементом. В организме человека содержание эссенциальных ультрамикроэлементов на порядок и более ниже, чем содержание эссенциальных микроэлементов.

Следует сравнить содержание кобальта в Лаеннеке с его содержанием в составе другого гепатопротектора Прогепар. Содержание кобальта в 1 таблетке препарата Прогепар составило всего $0,22 \pm 0,04$ мкг/кг [14]. При этом известно, что 1 таблетка Прогепара содержит 1,5 мкг цианкобаламина (Прогепар специфически стандартизируется по цианкобаламину в условиях производства). Суточная потребность взрослых в цианкобаламине составляет 2–8 мкг/сутки. Таким

образом, 2 мл (1 ампула) препарата Лаеннек также может содержать значительное количество биологически активного кобальта в составе витамина B_{12} . Известно, что плацента является эффективным накопителем кобаламина и других форм витамина B_{12} и содержит специфические транспортные белки (такие как TC I, TC II и TC III), способствующие концентрированию цианкобаламина в плаценте [15].

В организме человека содержится всего 1000–2000 мкг кобальта. Основная функция этого ультрамикроэлемента – образование структурного центра цианкобаламина – витамина B_{12} . Витамин B_{12} имеет самую сложную (по сравнению с другими витаминами) структуру, основой которой является так называемое корриновое кольцо, аналогичное порфирину гема. Цианкобаламин отличается от порфирина тем, что два пиррольных цикла в составе коррина соединены между собой непосредственно, а в центре корриновой структуры располагается ион кобальта.

Биологические эффекты цианкобаламина обусловлены тем, что эта молекула – кофермент. В организме человека известны только два фермента, для функции которых необходим кофермент B_{12} : метилмалонил-КоА-мутаза (ген MUT) и 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза (ген MTR).

Метилмалонил-КоА-мутаза катализирует важное звено в цепи реакций биологического окисления белков и жиров: трансформацию метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – одну из молекул цикла карбоновых кислот (цикла Кребса).

Фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза (ген MTR), известный также как метионинсинтетаза, катализирует превращение аминокислоты гомоцистеин в аминокислоту метионин. При дефиците витамина B_{12} активность этого фермента снижается, что выражается возрастающими уровнями гомоцистеина в плазме крови. Дефициты витамина B_{12} и фолатов взаимосвязаны: без витамина B_{12} метилфолат не может быть трансформирован в основную форму фолатов – тетрагидрофолат, если метионинсинтетаза не использует 5-метилфолат и гомоцистеин для образования метионина и тетрагидрофолата [16]. Физиологические дозы витамина B_{12} обладают явным гепатопротекторным действием [17].

Селен

В организме человека содержится 10–20 мг ультрамикроэлемента селена. Биологические эффекты селена проявляются посредством его встраивания в аминокислоты Se-цистеин и Se-метионин. Эти аминокислоты, в свою очередь, включаются в активные центры ряда белков, прежде всего белков антиоксидантной защиты организма – глутатионпероксидаз. Дефицит селена приводит к снижению иммунитета, увеличению провоспалительных реакций, способствует раз-

витию гипотиреоза, кардиомиопатии и атеросклероза. Все эти факторы содействуют раннему старению.

Селен обладает явным гепатопротекторным эффектом при защите гепатоцитов, особенно при отравлении кадмием [18]. Является физиологическим антагонистом кадмия. При дефиците селена даже незначительные примеси кадмия в питьевой воде усиленно накапливаются, так как селен способствует удалению избытка кадмия из организма. Этот феномен биологического антагонизма «Se-Cd» приобретает особую значимость у курильщиков. Самая частая патология печени – жировая инфильтрация, обусловленная неправильным питанием и токсическим воздействием на печень (алкоголя, жиров) развивается медленнее при адекватном поступлении селена [19]. При использовании в лечении препарата Лаеннек в дозе 4 мл (2 ампулы) пациент получает до 30% его суточной потребности в виде биологического селена. При этом внутривенное введение обеспечивает 100% биодоступность селена; внутримышечное введение также имеет высокую биодоступность (около 95–99%).

4 Выводы

Анализ результатов изучения качественного и количественного микроэлементного состава препарата Лаеннек привел к следующим заключениям.

1. Установлены крайне низкие, следовые концентрации токсичных и условно токсичных элементов, что свидетельствует о высокой степени экологической и технологической чистоты этого препарата.

2. Исследование показало высокую стабильность содержания макро- и микроэлементов в разных сериях препарата, что указывает на высочайшую степень стандартизации технологического процесса и унифицированную и эффективную программу подготовки доноров плаценты.

3. В составе препарата Лаеннек установлено высокое содержание эссенциальных микроэлементов цинка, кобальта, йода, селена. Особо следует отметить высокое содержание цинка и кобальта. Цинк необходим для поддержания биологически активной пространственной структуры многочисленных белков, в том числе фактора роста нервов и α -интеферона. Кобальт входит в состав витамина B_{12} и активизирует два фермента, регулирующих энергетический метаболизм и цикл фолатов.

Детально молекулярные механизмы гепатопротекторной, иммуномодулирующей, регуляторной и регенеративной функций гидролизатов плаценты остаются практически неисследованными. Результаты настоящей работы (в частности, установление в составе препарата Лаеннек значительного количества цинка) указывают на ряд перспективных направлений фармакологических исследований пре-

парата биоинформационного и экспериментального характера, которые проводятся в настоящее время.

Важно проведение систематического анализа всех цинк-связывающих плацентарных белков с молекулярной массой до 100 кДа, особенно содержащих значительные количества цистеина и метионина. Весьма вероятно, что многие из этих белков присутствуют в составе гидролизатов плаценты и, следовательно, – в составе препарата Лаеннек. Особый интерес представляет связывание цинка факторами роста, предположительно входящими в состав препарата Лаеннек, таких как инсулиноподобные, фактор роста гепатоцитов, факторы роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и т.д.

4. В данном исследовании в составе препарата Лаеннек обнаружено значительное количество серы. Наиболее вероятным объяснением этого является вхождение в состав препарата серосодержащих аминокислот. Поэтому проводится исследование полного аминокислотного состава препарата.

5. В препарате Лаеннек обнаружен кобальт, предположительно входящий в состав витамина В₁₂ гидролизата плаценты. Поэтому начато детальное исследование витаминного состава препарата Лаеннек.

Таким образом, исследование макро- и микроэлементного состава препарата Лаеннек, проведенное с использованием методов современной масс-спектрометрии, указывает на характерные особенности элементного состава препарата, имеющие важное значение для понимания терапевтического действия препарата.

Декларация материальной заинтересованности:
исследования были проведены на препарате Лаеннек, любезно предоставленном корпорацией «Rhana». Работа является фрагментом научного исследования авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М: «АстраФармСервис», 2010, с. 733.
2. Hong JW, Lee WJ, Hahn SB. *The effect of human placenta extract in a wound healing model.* *Ann Plast Surg* 2010;65(1):96–100.
3. Chandanwale A. *Comparative evaluation of human placental extract for its healing potential in surgical wounds after orthopaedic surgery: an open, randomised, comparative study.* *Indian Med Assoc* 2008;106(6):405–408.
4. Ярилин А.А. Механизмы гепатопротекторной, иммуномодулирующей, регуляторной и регенеративной функций Лаеннека®. Доклад от 23.06.2010, Savoy Hotel, Москва. http://www.rhanaopt.ru/news/ID_1.html.
5. Hunter EA, Grimble RF. *Cysteine and methionine supplementation modulate the effect of tumor necrosis factor alpha on protein synthesis, glutathione and zinc concentration of liver and lung in rats fed a low protein diet.* *J Nutr* 1994;124(12):2319–2328.
6. Громова О.А., Гупало Е.М., Торшин И.Ю. *Церебрولين: анализ фундаментальных и клинических исследований.* М., 2008.
7. Fujii R, Yoshida H, Fukusumi S. *Identification of a neuropeptide modified with bromine as an endogenous ligand for GPR7.* *J Biol Chem* 2002;277(37):34010–34016.
8. Анисимов В.Е. *Действие тиаминбромида на функцию печени.* *Клиническая медицина* 1951;29(7):74–76.
9. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины, макро- и микроэлементы.* ГеотарМед, М., 2008, 957с.
10. Zhao GH, Yu P, Hu XS, Zhao L. *Effect of Zn(II) on the structure and biological activity of natural beta-NGF.* *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2004;36(2):99–104.
11. Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. *Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold.* *J Interferon Cytokine Res* 2001;21(7):471–474.
12. Wu J, Yang T, Wang C. *Laennec protects murine from concanavalin A-induced liver injury through inhibition of inflammatory reactions and hepatocyte apoptosis.* *Biol Pharm Bull* 2008;31(11):2040–2044.
13. Torshin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine.* Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN: 978–1-60692–217-0.4.
14. Громова О.А., Назаренко О.А., Торшин И.Ю. и др. *Молекулярная и клиническая фармакология препарата Прогенар.* М., 2010.
15. Perez-D'Gregorio RE, Miller RK. *Transport and endogenous release of vitamin B12 in the dually perfused human placenta.* *J Pediatr* 1998;132(3 Pt 2):S35–S42.
16. Banerjee RV, Matthews RG. *Cobalamin-dependent methionine synthase.* *FASEB J* 1990;4(5):1450–1459.
17. Isoda K, Kagaya N, Akamatsu S. *Hepatoprotective effect of vitamin B12 on dimethylnitrosamine-induced liver injury.* *Biol Pharm Bull* 2008;31(2):309–311.
18. Newairy AA, El-Sharakly AS. *The hepatoprotective effects of selenium against cadmium toxicity in rats.* *Toxicology* 2007;242(1–3):23–30.
19. Wojcicki J, Barcew-Wiszniewska B, Krasowska B. *Hepatoprotective effect of selenium and vitamin E in rabbits fed a high-fat diet.* *Folia Biol (Krakow)* 1991;39(1–4):37–47.