



УДК 616.127-002-056.43-053.2-085

І. Л. Бабій, О. В. Федоренко

## АКТУАЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІПОКСАНТІВ І ПРОТИШЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНИХ КАРДИТІВ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Найбільш універсальним патологічним станом, що виникає при значному спектрі захворювань дитячого віку (будь-які форми дихальної, серцево-судинної недостатності, крововтрата, ішемія міокарда, порушення мозкового або периферичного кровообігу тощо) є гіпоксія. Саме тому особливий інтерес становлять фармакологічні препарати, що цілеспрямовано впливають на обмінні процеси при гіпоксії — антигіпоксанти (АГ) [1; 2].

Першу концепцію даного класу препаратів було висунуто В. М. Виноградовим. За його визначенням, до АГ належать лікарські речовини, які здатні зменшувати або ліквідувати наслідки кисневого голодування. З біохімічної точки зору, гіпоксія — це порушення окиснення субстратів у тканинах організму внаслідок утруднення або блокування транспорту електронів у дихальному ланцюзі. Тому дія АГ має реалізовуватися на клітинному рівні і бути спрямованою на дихальний ланцюг. Як відзначає Є. Б. Шустов, досі не існує єдиної класифікації антигіпоксантів [3]. Це зв'язано з тим, що препарати представлені сполуками з різних хімічних класів і механізм

їх дії не завжди вивчений. Вони можуть або покращувати кисеньтранспортну функцію крові, або зберігати енергетичний статус клітини при гіпоксії. Пряма енергізуюча дія АГ спрямована на корекцію функції дихального ланцюга в умовах гіпоксії. Крім того, виділяють АГ неспецифічної дії, ефекти яких направлені на корекцію функціонально-метаболических систем, що лише повторно приводять до усунення енергетичних порушень (мембраноактивні речовини, антиоксиданти, вазоактивні сполуки ендogenous походження тощо). Сьогодні вже відомий механізм дії низки АГ. Тому їх розгляд можна побудувати за основними ланками корекції порушень дихального ланцюга.

Лімітуючою ділянкою дихального ланцюга є перший ферментний комплекс, через який окиснюються НАД-залежні субстрати [4–6]. Задля запобігання раннім порушенням дихального ланцюга можливе також використання засобів, що посилюють незалежні від НАДН-оксидазного шляху компенсаторні метаболічні потоки, наприклад, сукцинатоксидазний (СОД) шлях [7]. Сукцинат, що вводиться ззовні (сукцинат нат-

рію, янтарний еліксир та ін.) при курсовому застосуванні надає помірної антигіпоксичної дії. Відсутність вираженої захисної дії може бути пов'язана з низькою проникністю сукцинату через біологічні мембрани. Найактивніше екзогенний сукцинат захоплюється печінкою, що супроводжується підвищенням її детоксикуючої активності. Біодоступність сукцинату можна збільшити при комбінованому його введенні з деякими метаболітами, що сприяють кращому його проникненню у клітину, наприклад, з ізолимонною, лимонною, яблучними кислотами (лимонтар). Вживання органічних похідних сукцинату також сприяє кращому проникненню його через біологічні мембрани. При цьому після надходження речовини у клітину відбувається його дисоціація або відщеплення молекули сукцинату. Основна частина молекули може вбудовуватися у фосфоліпідну мембрану, впливаючи на її фізико-хімічні властивості, а сукцинат використовується безпосередньо дихальним ланцюгом як енергетичний субстрат. Так, мексидол (сукцинат-2-етил-3-метил-3-оксипіридин) поєднує антиоксидантні властивості основи (похідне



3-оксипіридину) з антигіпоксичною активністю сукцинату. Захисна дія мексидолу виявилася в експериментах на ізольованому серці щурів: препарат знижує викликане гіпоксією ушкодження механічної функції серця, запобігаючи при цьому падінню вмісту АТФ, і прискорює відновлення кардіоміоцитів у постгіпоксичному періоді [3].

Збільшення ефективності сукцинатаоксидазного окиснення в умовах обмеження НАД-залежного окиснення можна досягти й іншим шляхом — внаслідок посилення утворення ендогенного сукцинату. Так, наприклад, утворення ендогенної янтарної кислоти в гіпоксичних умовах може активуватися за рахунок послідовного перетворення глутамату в гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), янтарний напівальдегід і янтарну кислоту (ЯК). Антигіпоксичний ефект ГАМК також пов'язаний з активацією цього циклу. Проте низька проникність ГАМК через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є причиною її невисокої ефективності. Похідне ГАМК — гамма-оксимасляна кислота (ГОМК, натрію оксибутират) має здатність проникати через гістогематичні бар'єри. Через янтарний напівальдегід ГОМК також активує сукцинатаоксидазний шлях окиснення, конкурентно пригнічуючи при цьому окиснення пірувату. Крім того, ГОМК у результаті аеробно-анаеробних перетворень знижує кількість відновлюваного при гіпоксії НАДН, зменшуючи тим самим дефіцит окисненої форми НАД.

Протигіпоксичний ефект ГОМК виразно виявляється при інфаркті міокарда (ІМ). Однократне введення ГОМК у перші 6 год гострого періоду ІМ запобігає розширенню вогнища некрозу, підвищує стійкість міокарда до гіпоксії. З високою ефективністю ГОМК використовується як АГ у неврологічній та нейрохірургічній практиці при гострих порушеннях мозкового

кровотоку і черепно-мозкових травмах, гіпоксичному набряку мозку, тромбозі судин сітківки і для активації окиснювальних процесів у сітківці при порушеннях ретинального кровотоку у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску при глаукомі, входить до складу протишокових засобів. Препарат надає седативної та міорелаксуючої дії, у високих дозах може використовуватися для наркозу (найчастіше — в акушерсько-гінекологічній практиці, оскільки знижує вираженість внутрішньоутробної гіпоксії плода). Це ефективний снодійний препарат, який викликає глибокий фізіологічний сон, що також дозволяє його використовувати в неврологічній і психіатричній практиці для лікування невротичних станів (для поліпшення нічного сну та повноцінного відновлення нервової системи). Пірацетам має здатність підвищувати активність сукцинатадегідрогенази (СДГ), хоча молекулярний механізм його енергизуючої дії дотепер залишається недостатньо зрозумілим. У хворих з ІМ пірацетам рекомендується використовувати для розвитку компенсаторної гіпертрофії неушкоджених відділів міокарда і формування постінфарктного рубця. Позитивний клінічний ефект препарату пов'язаний, ймовірно, з його дією на метаболізм кардіоміоцитів, підвищенням утилізації глюкози, збільшенням синтезу АТФ, РНК і фосфоліпідів. При цьому відновлюється дихальна здатність мітохондрій, не виникає умов для аутолізу. Прямим активатором СДГ є піридоксальфосфат (вітамін В6) — кофермент глутаматдекарбоксилази. Піридоксальові ферменти відіграють провідну роль у регулюванні метаболічних реакцій, що приводять до утворення ендогенної ЯК. Лімітуючими ділянками при цьому є надходження субстратів — попередників сукцинату. Показані антигіпоксичні ефекти багатьох із них (аланін, глутамат, ГАМК,

янтарний напівальдегід, малат), а також кофактори низки ферментів цих метаболічних шляхів, зокрема, це вітаміни В1, В2, В6, ліпоєва кислота.

Протигіпоксичні ефекти посилюються при поєднаному їх вживанні, а також у сукупності з відповідними субстратами. Відповідно до цих положень створено препарат біотредин (піридоксину гідрохлорид й амінокислота L-треонін). Так, глутамінова кислота (ГК) внаслідок послідовного перетворення в ГАМК, янтарний напівальдегід і ЯК сприяє виконанню субстратної фундації циклу Кребса, підвищує швидкість окиснення сукцинату і стимулює весь цикл Кребса із залученням у нього лактату. Глутамінова кислота бере участь у зв'язуванні аміаку, що утворюється в міокарді при дезамінуванні амінокислот. Виявлене інтенсивне споживання ГК ішемізованим серцем. Ця кислота знижує ступінь міокардіальної контрактури і покращує відновлення серця в період реперфузії. При введенні ГК перед ішемією спостерігається позитивний інотропний ефект і відбувається більш повне відновлення скоротливої функції міокарда у постішемичному періоді. В умовах окиснювального метаболізму основним механізмом перенесення НАДН із цитоплазми всередину мітохондрій є малат-аспартатний човниковий механізм. Нагромадження НАДН<sup>+</sup> у цитоплазмі пригнічує гліколіз і поглинання лактату. Речовини, що беруть участь у функціонуванні малат-аспартатного шунта, гальмують розвиток ішемічних порушень біоенергетичних процесів. Так, при експериментальній ішемії міокарда малат натрію, повідомляє Є. Б. Шустов, покращував скоротність серця, зменшував зону ішемії. Малат бере участь у продукції циклом Кребса енергії разом із фумаратом і кетоглутаратом. Субстрати циклу Кребса були також вивчені експериментально на моделі ішемії міокарда і



геморагічного шоку. Особливо ефективним виявився препарат мафусол (фумарат натрію) [3].

Зі збільшенням тривалості та тяжкості токсичної або ішемічної дії дезорганізація енергетичного обміну супроводжується розповсюдженням порушень функції електротранспорту дихального ланцюга на цитохромній її ділянці, а саме на зону цитохромів. В основі даного явища лежать порушення проникності зовнішньої та внутрішньої мітохондріальної мембран і зумовлені цим процесом збільшення іонної та протонної провідності, а також виходу двох компонентів дихального ланцюга — коензиму Q (убіхінон) і цитохрому C. Убіхінон у мітохондріях, окрім специфічної окисно-відновної функції, виконує роль антиоксиданта. І. В. Леонтьєва у своєму дослідженні застосування коензиму Q10 у лікуванні порушень клітинної енергетики при кардіоміопатіях повідомляє про його ключову роль у функціонуванні дихального ланцюга мітохондрій та істотному впливі на синтез АТФ. На основі докладного аналізу доступних даних про застосування коензиму Q10 при різних патологіях серцево-судинної системи (ССС) і власних спостережень автор дійшла висновку, що клінічний ефект препарату характеризується поліпшенням провідності та скоротливої здатності міокарда, зменшенням ступеня недостатності кровообігу. Коензим Q10 є ефективним засобом енерготропної терапії і дозволяє поліпшити функціональний стан міокарда [8].

При введенні протягом 5 днів коензиму Q10, повідомляє Є. Б. Шустов, спостерігалось зниження вмісту ліпоперекисів у мітохондріях серця. В умовах міокардиту убіхінон покращував енергетичний обмін і знижував інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканині серця. Коензим Q10 оберігає також мітохондрії від дії фосфо-

ліпаз A2 і C, що утворюються при запаленні [3].

Застосування кудесану в комплексній терапії порушень серцевого ритму у дітей вивчала В. В. Березницька. Автор відзначає, що у дітей, які тривало одержували курс стандартної метаболічної терапії з незначним позитивним ефектом, на фоні вживання кудесану відзначалася виражена позитивна динаміка у вигляді нормалізації або значного поліпшення процесу реполяризації, що дозволяє рекомендувати препарат не тільки як доповнення до комплексної терапії при порушеннях серцевого ритму, але і як засіб вибору при лікуванні метаболічних порушень [9].

Цитохром C — АГ групи переносників електронів — локалізується в мітохондріях клітин у вигляді комплексу з фосфоліпідами. Екзогенний цитохром здатний реконструювати ушкоджений дихальний ланцюг і внаслідок цього посилювати процес фосфорилювання. В умовах гіпоксії при загальній зміні властивостей мембран і збільшенні їх лабільності біодоступність цитохрому C, ймовірно, збільшується, тимчасом як у неушкодженій клітині цитохром C погано проникає через мембрану. Цитохром C покращує метаболізм міокарда, особливо в періінфарктній зоні, зменшує розміри некрозу, скорочує терміни рубцювання серцевого м'яза майже удвічі. Виявлений позитивний інотропний ефект цитохрому C сприяє швидшому і повнішому відновленню скоротливої та ритмічної функції серця [3].

Сьогодні, повідомляє у своєму дослідженні А. М. Шилов, найбільш вивчена антигіпоксична й антиоксидантна роль актовегіну (Nuso-med) у клінічній практиці лікування різних ургентних станів ССС [10]. Актовегін — високоочищений гемодіалізат, отриманий методом ультрафільтрації з крові телят, що містить амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди, олігосаха-

риди, гліколіпіди, електроліти (Mg, Na, Ca, P, C), мікроелементи (Si, Cu). Основою фармакологічної дії актовегіну є поліпшення транспорту, утилізації глюкози і поглинання кисню: підвищується обмін АТФ; активуються ферменти окиснювального фосфорилювання (піруват- і сукцинатдегідрогенази, цитохром C-оксидаза); підвищується активність лужної фосфатази, пришвидшується синтез вуглеводів і білків; збільшується надходження іонів K<sup>+</sup> у клітину, що супроводжується активацією калій-залежних ферментів (каталаз, сахараз, глюкозидаз); зростає швидкість розпаду продуктів анаеробного гліколізу (лактату, β-гідроксибутирату). Покращання мікроциркуляції, яке спостерігається під дією актовегіну, мабуть, пов'язане з поліпшенням обміну аероба судинного ендотелію, що сприяє вивільненню біологічних вазодилататорів простагліцину й оксиду азоту. Вазодилатація і зниження периферичного судинного опору є вторинними по відношенню до активації кисневого метаболізму судинної стінки. Таким чином, антигіпоксична дія актовегіну підсумовується завдяки поліпшенню утилізації глюкози, засвоєнню кисню та зниженню споживання міокардом кисню в результаті зменшення периферичного опору [10; 11].

Антиоксидантна дія актовегіну зумовлена наявністю у цьому препараті високої супероксиддисмутазної активності, підтвердженої атомно-емісійною спектроскопією, наявністю препаратів магнію та мікроелементів, що входять до простетичної групи СОД. Магній — обов'язковий учасник синтезу клітинних пептидів, він входить до складу 13 металопротейнів, понад 300 ферментів, зокрема, глутатіонсинтетази, здійснюючої перетворення глутамату в глутамін [12].

Енергостим за механізмом фармакологічної дії на клітинний метаболізм має комбінова-



ний вплив на органи і тканини: антиоксидантний і антигіпоксичний. Завдяки композитному складу, енергостим, за даними різних авторів, за ефективністю лікування ІМ у складі традиційної терапії у багато разів перевершує дію інших визнаних у світі антигіпоксантів: у 2–2,5 рази оксидутират літію, рибоксин (інозин) й амітазол, у 3–4 рази — карнітин (мілдронат), пірацетам, оліфен і солкосерил, у 5–6 разів — цитохром С, аспісол, убіхінон і триметазидин [13]. Все викладене вище дозволяє вважати енергостим препаратом вибору в комплексній терапії ІМ, для профілактики ускладнень, що є наслідком метаболічних порушень у кардіоміоцитах [13].

У межах відкритого рандомізованого у паралельних групах клінічного дослідження С. А. Бойцовим і співавторами було встановлено, що при використуванні проти ішемічного препарату мексикор у хворих в гострому періоді ІМ із зубцем Q відзначалися зниження частоти зустрічальності та тривалості епізодів ІМ, зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол, великий приріст фракції викиду лівого шлуночка, а також позитивний вплив на ліпідний обмін на фоні вираженої антиоксидантної дії [14].

Синтезований в Україні препарат тіотріазолін (ТТЗ) останніми роками привертає увагу дослідників і лікарів різних спеціальностей завдяки своїм унікальним якостям [15–17].

Фармакологічний ефект тіотріазоліну, на думку Т. С. Трофимової і І. С. Чекмана, зумовлений протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними й імунотропними властивостями [18]. Як повідомляють В. В. Бібік і Д. М. Болгов, препарат посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окиснення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинної фундації АТФ, активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окиснен-

ня ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, відповідно, стабілізує і зменшує зони некрозу та ішемії міокарда, запобігає розвитку порушень кардіоспецифічних ізоферментів — лактатдегідрогенази та креатинфосфокінази, знижує чутливість міокарда до катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скоротливої функції серця та розвитку порушень ритму серцевих скорочень [16].

Розмірковуючи про розробку комплексного медикаментозного лікування, дія якого має бути спрямованою на зменшення ішемічного ушкодження мозкової тканини, Л. А. Дзяк і Н. А. Зорін вважають перспективним застосування у післяопераційному періоді в комплексній терапії хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою саме ТТЗ, оскільки препарат виявляє високу антиоксидантну протиішемічну та мембраностабілізуючу активність при захворюваннях ЦНС. Результати дослідження показали зниження рівня малонового діальдегіда (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові, підвищення СОД в еритроцитах, нормалізацію багатьох показників вуглеводно-енергетичного обміну, про що свідчило збільшення АТФ, АДФ і зниження АМФ в еритроцитах [19].

Метою дослідження Л. І. Таловерої було вивчення особливостей функціонального стану системи ПОЛ, АОС й оцінка ефективності застосування ТТЗ у дітей з неревматичним міокардитом, що часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. Спостереження показали, що у хворих, комплексна терапія яких включала ТТЗ, швидше ліквідувалися клінічні симптоми хвороби, відзначалася позитивна динаміка функціонування системи ПОЛ-АОС (зниження показників ДК і МДА, СОД і каталази). Одержані результати послужили основою для висновку про необхідність і перспективність включення ТТЗ у комплексне лікування дітей, хворих на інфекційно-алер-

гічний кардит з метою нормалізації функції ПОЛ і АОС [20].

Дослідження, проведене С. Пузік (2003), свідчить про вплив ТТЗ на інтенсивність процесів ПОЛ у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), зумовленою гіпертонічною хворобою і симптоматичною артеріальною гіпертензією. Включення ТТЗ у комплексне лікування ХСН дозволило автору значно знизити рівні МДА, ДК і збільшити активність АОС, зокрема каталази, як у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, так і у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного пієлонефриту [21].

І. А. Мазур і співавтори у своїй роботі провели ретельний аналіз ефективності клінічного вживання ТТЗ у терапії, зокрема, як гепатопротектора. Автори наголошують на тому факті, що при всіх видах патології печінки підтверджуються високі антиоксидантні властивості ТТЗ. Відзначаються зменшення до норми концентрації проміжних продуктів ПОЛ і кінцевого продукту — МДА, відновлення активності ферментів АОС. Аналізуючи відомі наукові роботи, присвячені застосуванню ТТЗ у лікуванні патології гепатобілярної системи, автори доходять висновку, що ТТЗ можна вважати типовим представником гепатопротекторів, застосування якого патогенетично обґрунтовано і доцільно у комплексній терапії даного контингенту хворих [22].

Метою дослідження В. Н. Старосек і співавторів стало обґрунтування використання ТТЗ як засобу патогенетичної терапії гострого панкреатиту. Автори визначили здатність препарату відновлювати змінену патологічним процесом реактивність судин підшлункової залози при експериментальному гострому панкреатиті. Упродовж п'яти годин експерименту інгаляції суміші  $\text{CO}_2$  з повітрям в абсолютній більшості дослідів супроводжувалися збільшенням кровотоку, що свідчило про вазодилаторну реакцію на  $\text{CO}_2$ . Дослідники припус-



кають, що у цьому криється один із можливих механізмів дії ТТЗ при експериментальному панкреатиті: не перешкоджаючи зменшенню кровотоку в підшлунковій залозі, препарат відіграє роль коректора судинної реактивності, впливаючи на обмін кисню в ураженому органі. Проведені дослідження показали, що внутрішньовенні ін'єкції ТТЗ істотно перешкождали падінню  $PO_2$  у підшлунковій залозі, усуваючи таким чином гіпоксію її клітин [23].

В. Кошля і співавтори довели доцільність включення ТТЗ у комплексне лікування хворих на ХСН, зумовлену артеріальною гіпертензією. Цей препарат збільшує скоротливу активність міокарда, покращує регіональний кровотік на фоні збільшення ефективності роботи лівого шлуночка [24].

Т. С. Трофімова і І. С. Чекман висловлюють думку про те, що механізм кардіопротекторної дії ТТЗ може бути пов'язаний як з антиоксидантними властивостями, так і з наявністю у препараті SH-групи, що сприяє відновленню активності ферментів, окисно-відновних процесів й енергозабезпечення міокарда [18].

Таким чином, чітке уявлення про патофізіологічні механізми ушкодження клітин тканин і органів, підданих гіпоксії, в основі якої лежать метаболічні порушення — ПОЛ, що наявні при захворюваннях ССС, зокрема інфекційно-алергічному кардиті, диктують необхідність включення АГ, протишемічних препаратів й антиоксидантів у комплексну терапію даної патології [1–4].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Антиоксиданти* — цитопротектори в кардиології / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, В. П. Михин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6, Ч. 2. — С. 66-74.
2. *Бочкарев Е. Г.* Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксикантными свойствами / Е. Г. Бочкарев, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 4. — С. 8-14.
3. *Шустов Е. Б.* Особенности применения средств метаболической коррекции в лечебной практике. Антигипоксиканты (часть I) [Электронный ресурс] / Е. Б. Шустов. — Режим доступа: <http://www.sportelement.ru/metodart/dept=metabolism&uid=346>.
4. *Деримедведь Л. В.* Антиоксиданты в кардиологии: характеристика наиболее применяемых средств [Электронный ресурс] / Л. В. Деримедведь // Провизор. — 1998. — № 13. — Режим доступа к журналу: <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N13/antioks.htm>.
5. *Деримедведь Л. В.* БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ [Электронный ресурс] / Л. В. Деримедведь, В. А. Тимченко // Провизор. — 2002. — № 13. — Режим доступа к журналу: [http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N13/art\\_39.htm](http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N13/art_39.htm).
6. *Тимочко М. Ф.* Роль свободно-радикальных реакций в формировании кислородного гомеостаза организма / М. Ф. Тимочко, Л. И. Кобылинская, Я. И. Алексевич // Нур. Мед. Ж. — 1998. — Vol. 6, N 4. — P. 154-158.
7. *Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию* / Е. И. Маевский, Е. В. Гришина, А. С. Розенфельд [и др.] // Российский биомедицинский журнал. — 2000. — Т. 1, № 3. — С. 32-36.
8. *Леонтьева И. В.* Коэнзим Q 10 в лечении нарушений клеточной энергетики при кардиомиопатиях [Электронный ресурс] / И. В. Леонтьева // Consilium medicum, приложение «Педиатрия». — 2007. — Т. 9, № 1. — Режим доступа к журналу: [http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/07\\_01/84.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/07_01/84.shtml).
9. *Березницкая В. В.* Исследование применения препарата КУДЕСАН в комплексной терапии нарушений сердечного ритма у детей [Электронный ресурс] / В. В. Березницкая, М. А. Школьников. — Режим доступа: [http://www.narmed.ru/apteka/pharm\\_articles/kudesan\\_aritmia2](http://www.narmed.ru/apteka/pharm_articles/kudesan_aritmia2).
10. *Шилов А. М.* Антигипоксиканты и антиоксиданты в кардиологической практике [Электронный ресурс] / А. М. Шилов. — 2004. — Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php>.
11. *Ушкалова Е. А.* Антиоксидантные и антигипоксические свойства актовегина у кардиологических больных [Электронный ресурс] / Е. А. Ушкалова // Трудный пациент. — 2005. — № 3. — Режим доступа к журналу: [http://www.t-pacient.ru/archive/n3-2005/n3-2005\\_8.html](http://www.t-pacient.ru/archive/n3-2005/n3-2005_8.html).
12. *Нордвик Б.* Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина / Б. Нордвик // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. — М., 2002. — С. 18-24.
13. *Антигипоксикант* прямого действия энергостим в лечении ОИМ / Н. А. Андриадзе, Г. В. Сукоян, Н. О. Отаришвили [и др.] // Российские медицинские вести. — 2001. — № 2. — С. 31-42.
14. *Бойцов С. А.* Клиническое изучение противоишемического препарата мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q [Электронный ресурс] / С. А. Бойцов, А. А. Фролов, В. Ю. Полумисков. — Режим доступа: <http://www.zdravo.in.ua/publications/year 2005/ 1116/>.
15. *Бадинов А. В.* Теоретическое обоснование применения тиотриазолина в комбинации с ацелизином при эндотоксикозе различного генеза / А. В. Бадинов // Украинский медицинский альманах. — 2002. — № 6. — С. 9-10.
16. *Бибик В. В.* Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Там же. — 2000. — Т. 3, № 4. — С. 226-229.
17. *Геруш О. В.* Реальные эффекты тиотриазолину: метод. рекомендації / О. В. Геруш [та ін.]. — К., 2003. — 21 с.
18. *Трофімова Т. С.* Кардіотоксичність доксорубіцину та шляхи її корекції тиотриазолином / Т. С. Трофімова, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Сучасні проблеми токсикології. — 2005. — № 1. — С. 75-77.
19. *Дзяк Л. А.* Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой [Электронный ресурс] / Л. А. Дзяк, Н. А. Зорин. — Режим доступа: <http://www.trimm.ru/php/content.php?group=2&id=4324>.
20. *Таловєрова Л. І.* Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тиотриазолину у комплексній терапії / Л. І. Таловєрова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 1. — С. 62-64.
21. *Пузік С.* Тиотриазолин у комплексному лікуванні хронічної серцевої недостатності, обумовленої артеріальною гіпертензією / С. Пузік // Ліки України. — 2003. — № 6 (71). — С. 15-17.
22. *Тиотриазолин:* фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.]. — Запорожье, 2005. — 160 с.
23. *Старосек В. Н.* Применение тиотриазолина в терапии острого панкреатита / В. Н. Старосек, И. И. Фомочкин, А. Н. Скоромный // Здоров'я України. — 2003. — № 103.
24. *Роль тиотриазолину* в комплексному лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю, обумовленою артеріальними гіпертензіями / В. Кошля, С. Дмитрієва, Л. Зеленська [та ін.] // Ліки України. — 2003. — № 7-8. — С. 30-32.

