

БИОХИМИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ – ЛАБОРАТОРНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Е.Г. Фокина, канд. мед. наук
ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

*E-mail: e-fokina@yandex.ru

Обосновано применение «биохимического паспорта» как метода оценки благополучия здоровья человека при проведении клинических исследований. Достижения в области молекулярной биологии и клинической биохимии позволили обосновать взаимосвязь константных величин и ферментных систем в обеспечении метаболического гомеостаза. Рассмотрена роль 6 основных ферментов в обеспечении благополучия здоровья человека. Современный уровень клинических исследований требует определения всех 12 показателей биохимического паспорта человека и сравнения их с предыдущими таковыми значениями, характеризующими здоровье индивидуума.

Ключевые слова: биохимический паспорт, фармакокинетика лекарственных средств, клинические исследования, общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, глюкоза, холестерин, аспартаттрансаминаза, аланин-трансаминаза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа.

При проведении клинических исследований врач должен иметь инструмент, позволяющий объективно оценивать здоровье пациента. Гуморальные показатели здоровья (не только пульс, артериальное давление, температура тела и вес) определяют состояние организма на молекулярном уровне; именно этим в настоящее время занимается клиническая биохимия. Изменения в организме, происходящие на границах здоровья и коридора адаптационных возможностей, клинически чаще всего не обнаруживаются, но определяются в ходе биохимических исследований.

Цель работы – предложить современный инструмент комплексной оценки гуморального гомеостаза, необходимый для контроля состояния здоровья человека при проведении клинических исследований.

Обоснованием стандарта биохимического паспорта, позволяющего комплексно оценить состояние гуморального гомеостаза у человека, служит молекулярно-организменная вертикаль. Через при-

зму биохимических сдвигов данный метод позволяет оценить характер адаптационных изменений, развивающихся при медикаментозной терапии с учетом механизма действия, фармакокинетики и побочных эффектов назначаемых лекарственных средств (ЛС).

Из этических соображений до клинических исследований (КИ) на людях испытание ЛС проводится на животных, как правило, на лабораторных кроликах, крысах и мышах. Результаты КИ, полученные на животных, априори не могут переноситься на людей, так как их метаболические процессы существенно различаются. Например, у здоровой крысы температура тела – 39–40°C, пульс – 240 ударов в минуту, общий белок – 65 г/л, уровень АСТ (основной индикатор термогенеза) – 400 МЕ/л. У здорового новорожденного температура тела – 36,6°C, пульс – 120–140 ударов в минуту, число дыханий – до 40 в минуту, общий белок – 64 г/л, уровень АСТ – до 200 МЕ/л. У взрослого человека температура тела – 36,6°C, пульс – 60–80 ударов в минуту, число дыханий – 16 в минуту, общий белок – 75–85 г/л, уровень АСТ – 30 МЕ/л с возможным повышением до 50 МЕ/л при весе тела 60–80 кг. Только системный подход к анализу метаболических показателей, без фокусировки на отдельных значениях липидного, углеводного и прочих обменов, подобно тому, как кардиолог оценивает все зубцы электрокардиограммы, не ограничивая себя описанием одного из них, позволяет получить комплексную информацию о состоянии гуморального гомеостаза.

Оценку благополучия здоровья человека определяют 6 важнейших биохимических величин: общий белок и альбумин, мочевина и креатинин, глюкоза и холестерин. Эталонные значения этих параметров следующие: белок – 75–85 г/л, альбумин – 35–45 г/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, холестерин – 5,0 ммоль/л, мочевина – 5,0 ммоль/л, креатинин – 80 мкмоль/л. Генетически детерминированной константой является

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО ПАСПОРТА ЧЕЛОВЕКА

Показатель	Идеальная норма	Физиологический смысл
Общий белок	75–85 г/л	Источник аминокислот для синтеза гормонов, иммуноглобулинов и др. – 100 000 белков
Альбумин	38–42 г/л	Генетическая константа , так же как группа крови и резус-фактор. Регулятор онкотического давления, основной «перевозчик» метаболитов крови, детоксикационный барьер №1
Мочевина	5 ммоль/л	Индикатор расхода аминогрупп для синтеза нуклеиновых кислот (НК), маркер скрытого белкового дефицита
Креатинин	80 мкмоль/л	Соединение с гормоноподобной активностью, энергетическая «валюта» клетки, маркер скрытого дефицита незаменимых аминокислот (аргинин, метионин)
Глюкоза	5 ммоль/л	Вступление глюкозы в метаболизм ($C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O + \uparrow 686$ ккал) начинается с важнейшей стартовой реакции: глюкоза + АТФ = глюкозо-6-фосфат
Холестерин	5 ммоль/л	Основной строительный материал для клеточных мембран и гормонов стероидной природы
Идеальная норма		
Альбумин – 60% от уровня общего белка, глюкоза + холестерин = 10 ммоль/л, мочевина+глюкоза+холестерин=15 ммоль/л		

ся альбумин, в идеале составляющий 60% от уровня общего белка (табл. 1).

Над сохранением постоянства ключевых биохимических показателей (т.е. гуморального гомеостаза) «работает» многочисленная система биохимических ферментов, из них главные: аспартаттрансаминаза (АСТ), аланинтрансаминаза (АЛТ), гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и креатинфосфокиназа (КФК). «Рабочими руками» системы служат магистральные потоки переаминирования: для обеспечения адекватной биоэнергетики и термогенеза – АСТ, для поддержания постоянного уровня глюкозы в крови (глюконеогенез) – АЛТ [6–8]. Каждый из ключе-

вых ферментов биохимического паспорта несет свой физиологический смысл (табл. 2).

В норме процессы расщепления незначительно преобладают над процессами синтеза. Поэтому величина активности АСТ, ключевого фермента переаминирования, выше (30 МЕ/л), а соподчиненного с ним фермента АЛТ – ниже (20 МЕ/л). АСТ взаимодействует со всеми ферментами цикла трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса) и через образование надферментных комплексов – метаболонов – обеспечивает всю биоэнергетику или термогенез [4, 5]. АЛТ обеспечивает субстратами синтез глюкозы *de novo* (глюконеогенез) преимущественно из гликогенных аминокислот, в меньшей степени – из

Таблица 2

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ КЛЮЧЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ БИОХИМИЧЕСКОГО ПАСПОРТА

Сокращенное название фермента	Активность фермента в норме, МЕ/л	Физиологический смысл ферментемии
АСТ	30	Магистральный поток переаминирования: АСТ регулирует скорость сгорания в митохондриях белковых субстратов и обеспечивает биоэнергетику тела (термогенез)
АЛТ	20	Магистральный поток переаминирования: АЛТ обеспечивает синтез глюкозы (глюконеогенез) под контролем глюкокортикостероидов
АСТ/АЛТ <i>Коэффициент de Ritis</i>	1,5	Трансаминазы обеспечивают человеку постоянный уровень температуры тела и необходимый уровень глюкозы в крови; соотношение трансаминаз (ката- и анаболических процессов) позволяет судить о ведущем направлении метаболических потоков в организме – на определенной стадии онтогенеза или в состоянии болезни
ГГТ	20	Доступ к механизмам заимствования белков из тканей для поддержания постоянного уровня аминокислот в крови и устранения гипо- и диспротеинемии
ЩФ	100	На уровне клеточной мембраны ЩФ регулирует (повышая в крови уровень фосфатов, расходуемых на синтез макроэргических соединений – АТФ и АДФ) трансмембранные метаболические потоки
ЛДГ	250	Лактатдегидрогеназа – регулирует кислотно-щелочной баланс крови, участвует в сохранении и поддержании const-уровня рН
КФК	0–20	Креатинфосфокиназа – фермент срочной адаптации при стрессе любого генеза: КФК +АТФ => КФ +АДФ (креатинфосфат – эндогенный мембранопротектор, АДФ – индуктор агрегации тромбоцитов)

глицерина нейтральных жиров и фосфатидов. Интенсивность глюконеогенеза контролируется глюкокортикоидными (ГКС). Уровень ГКС повышается при любом стрессе. Следовательно, чем выше уровень гормонов, тем выше значение АЛТ. Сумма (АСТ+АЛТ=50 МЕ/л) и отношение (АСТ/АЛТ=1,5) трансаминаз отражают суммарную интенсивность и направленность метаболических потоков в организме. Ключевые потоки переаминирования обеспечивают постоянство важнейшей константы гомеостаза – глюкозы.

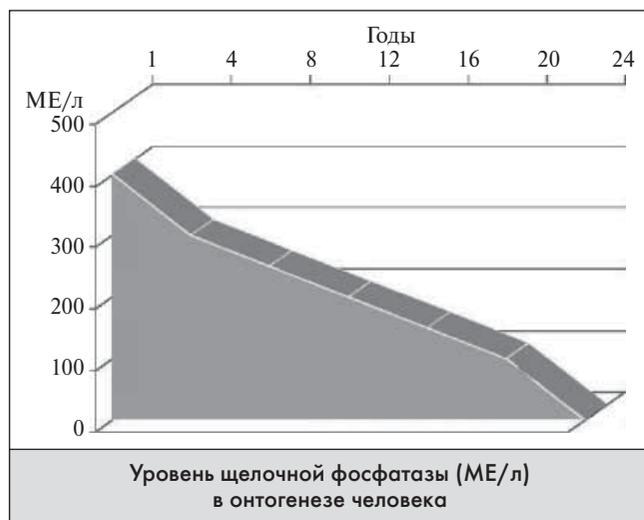
Адекватная работа ферментов базируется на прочном фундаменте – достаточном пуле свободных аминокислот (АМК) в крови. Согласно современным данным, в условиях депривации глюкозы клетки мозга способны выживать более 2 ч без признаков повреждения за счет внутриклеточных запасов аминокислот, в частности глутамата [10, 11]. В качестве расходного сырья организм использует пул свободных аминокислот крови (АМК), уровень которого можно оценить по содержанию общего белка и альбумина в сыворотке крови. Дефицит белка в крови запускает механизм экстренного заимствования АМК из тканей, интенсивность которого регулируется ферментом гаммаглутамилтрансферазой (ГГТ). Активация ГГТ – адаптивный механизм, открывающий доступ к белковым запасам внутренних органов. ГГТ запускает энергозависимый, против градиента концентрации (35 мг% – в сыворотке и 520 мг% – в тканях) транспорт АМК в кровотоки для устранения гипо- и диспротеинемии. Уровень активности ГГТ в норме 20 МЕ/л – у взрослых и 10 МЕ/л – у детей. В клинической практике гигантские значения ГГТ (неконтролируемое заимствование белков из тканей) встречаются при алкоголизме.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – еще один из ключевых ферментов биохимического паспорта человека. Работая на уровне клеточной мембраны, она регулирует мембранные потоки: отщепляет фосфатные

остатки от любых соединений (глюкозо-фосфат, глицерофосфат и др.) и повышает содержание в крови фосфатов, далее расходуемых на синтез макроэргических соединений (АТФ, АДФ). Кроме того, ЩФ осуществляет процессы трансмембранного фосфорилирования, обеспечивая вход и выход глюкозы в клетки, чем напрямую влияет на уровень глюкозы в биологических средах. В детском возрасте мощность биоэнергетических процессов и скорость трансмембранных потоков на единицу площади тела многократно выше. Поэтому у новорожденных ЩФ достигает значения 400 МЕ/л, в возрасте 10 лет – 200 МЕ/л, у взрослых людей активность фермента стабилизируется на отметке 100 МЕ/л (см. рисунок).

Если ЩФ регулирует содержание фосфатов в крови, то фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ) обеспечивает кислотно-щелочное равновесие и константный уровень рН крови. ЛДГ отличается удивительной «стабильностью» и малой амплитудой колебаний, так как для нормального протекания всех метаболических процессов важен устойчивый уровень рН. Активность ЛДГ редко превышает в 2–3 раза эталонную отметку (250 МЕ/л) [3]. Напротив, фермент креатинфосфокиназа (КФК) отличается широкой амплитудой колебаний. Циклическая биохимическая реакция, регулируемая данным ферментом: креатин + АТФ = креатинфосфат + АДФ, непрерывно происходит в организме. КФК обеспечивает наработку уникального эндопротектора – креатинфосфата и регулирует гемостаз, синтезируя индуктор агрегации тромбоцитов АДФ. КФК называют ферментом адаптации к стрессу и его гигантские значения (до 25 000 МЕ/л) – результат сверхнагрузки ферментных систем. В современных условиях «хронического» стресса значение КФК в 100 МЕ/л считается нормальным.

При любых сдвигах от здоровья к заболеванию организм работает на возврат в исходное состояние. Период выздоровления включает в себя обратное развитие как клинических симптомов, так и биохимических показателей. При этом важно понимать, что назначение любых лекарственных средств (ЛС) вызывает активацию адаптационных механизмов человека. Во многих случаях при проведении клинических исследований ЛС адаптационные механизмы, направленные на сохранение гуморального гомеостаза, так же как и уникальные особенности взаимодействия лекарственного препарата с ферментными системами организма, остаются за кадром. Рассмотрим результаты мультицентрового открытого рандомизированного клинического исследования (2014 г.) по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «У» (название вакцины зашифровано) в сравнении с другой вакциной, использованной у детей от 3 до 6 лет [12]. Анализ результатов исследования указывает, что в периоде клинического



наблюдения среди детей не зарегистрировано общих поствакцинальных реакций, осложнений и изменений лабораторных данных (табл. 3). Однако, детально анализируя биохимические результаты до и после вакцинации, следует обратить внимание на некоторые колебания параметров в пределах эмпирически сложившегося коридора «нормальных» значений.

Вакцинация детей сопровождается физиологическими сдвигами адаптационной направленности. Стресс, в том числе и поствакцинальный, приводит к повышенному выбросу ГКС и активации ключевых ферментативных систем гомеостаза [1, 8, 9]. Во-первых, регистрируются увеличение АЛТ – маркера глюконеогенеза – и инверсия коэффициента де Ритиса с 1,25 на 0,75. До вакцинации уровень АСТ в обеих группах детей доминировал над значениями АЛТ, поскольку в детском организме физиологически существует преобладание метаболических потоков катаблической направленности над анаболическими процессами. На 7-й день после вакцинации в паре трансаминаз начинает доминировать АЛТ над АСТ, что свидетельствует о метаболической инверсии, направленной на процессы синтеза и стимуляцию глюконеогенеза. Индикатором активации глюконеогенеза в данном случае служит уровень глюкозы, содержание которой увеличилось на 23% по сравнению с исходными значениями (с 4,6–4,7 ммоль/л до 5,6–5,7 ммоль/л). Во-вторых, активация метаболических потоков (и трансаминаз) базируется на прочном белковом фундаменте – пуле свободных АМК в крови. К сожалению, уровень общего белка и альбумина до и после вакцинации исследователи не указали. Косвенным признаком повышенного расхода белковых субстратов на процессы синтеза служит увеличение мочевины (индикатор повышенного потребления аминокислот для синтеза нуклеиновых кислот) с 4,4 до 6,6 ммоль/л. В-третьих, важным биохимическим показателем будет уровень ключевого

индикатора термогенеза (АСТ) в динамике наблюдения. В обеих группах у детей активность АСТ не превышала эталонных значений (30 МЕ/л), что соответствует стабильному уровню термогенеза и биохимически подтверждает отсутствие лихорадочных реакций в поствакцинальном периоде. В-четвертых, наблюдается прирост активности ЩФ, что может служить признаком активной наработки макроэргических соединений. Любые процессы синтеза, в том числе формирование защитного уровня противогриппозных антител, требуют энергетической «валюты» – АТФ, уровень синтеза которой коррелирует с активностью ЩФ, фермента, обеспечивающего поступление достаточного количества фосфатов [2, 8, 9]. Следовательно, в процессе вакцинации у детей происходила кратковременная перестройка метаболических потоков: вакцинальный стресс → выброс гормонов коры надпочечников → повышение активности глюкозо-аланинового шунта (ГАШ) → прирост активности АЛТ → увеличение уровня глюкозы в крови. Активация процессов синтеза (для наработки антител) → повышенная потребность в АТФ (ЩФ) → синтез нуклеиновых кислот → повышенный расход аминокислот (мочевина). Адаптационные сдвиги у детей в обеих группах протекали незаметно, без грубых метаболических нарушений и располагались в границах эмпирического коридора «нормы» биохимических показателей (см. табл. 3). Но «эволюционное» превосходство вакцины «У» над вакциной сравнения заметно даже по биохимическим результатам. Нормализация метаболических сдвигов в группе детей, привитых вакциной «У», происходила несколько быстрее (коэффициент де Ритиса на 21-е сутки составил 1,07), чем в группе детей, привитых вакциной сравнения (коэффициент де Ритиса 0,73 на 21-е сутки).

Подобные ферментные сдвиги адаптационной направленности обычно выпадают из поля зрения

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ РЕАКТОГЕННОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ВАКЦИНЫ «У» У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 3 ДО 6 ЛЕТ

эталонные значения	До вакцинации		7-е сутки		21-е сутки	
	вакцина «У»	вакцина сравнения	вакцина «У»	вакцина сравнения	вакцина «У»	вакцина сравнения
АСТ 30 МЕ/л	18,6±0,4	22,3±0,3	27,2±0,1	27,5±0,1	22,3±0,6	11,8±0,7
АЛТ 20 МЕ/л	15,7±0,1	17,7±0,1	36,3±0,1	35,6±0,1	20,9±0,6	16,1±0,2
АСТ/АЛТ коэффициента де Ритиса 0,75–1,25	1,18	1,26	0,75	0,77	1,07	0,73
ЛДГ 250 МЕ/л	134,10±1,08	164,0±2,4	178,3±2,7	173,0±0,9	189,6±3,6	170,0±0,2
ЩФ 100 МЕ/л	144,5±1,8	162,5±1,6	231,4±0,4	229,3±0,2	198,3±3,4	199,5±0,9
Глюкоза 5 ммоль/л	4,6±0,1	4,7±0,1	5,6±0,1	5,8±0,1	5,2±0,1	5,1±0,1
Мочевина 5 ммоль/л	4,4±0,1	4,8±0,1	6,5±0,1	6,6±0,1	7,2±0,2	7,8±0,1

клинических исследователей, так как не выходят за границы коридора «биохимической» нормы. Простое сравнение получаемых результатов с «усредненными» величинами неприемлемо, так как «выравнивает» все шероховатости индивидуальных адаптационных сдвигов и требует иных методов статистической обработки.

Предложенный стандарт биохимического паспорта – важный инструмент оценки состояния здоровья человека. Его внедрение в протоколы исследования ЛС (IV фаза) и в пострегистрационные исследования актуально и клинически оправдано. Для этого требуется повышение уровня образования исследователей в области клинической биохимии, а также «политическая воля» производителей ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фокина Е.Г., Рослый И.М. Адаптивная ферментемия. Germany. Saarbrücken. Academic Publishing LAP LAMBERT 2013 г.
2. Рослый И.М., Водолажская М.Г. Способ прогнозирования и оценки состояния здоровья человека. Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и знакам Российской Федерации. Патент № 2339045, 2006 г.
3. Рослый И.М., Шуляк Ю.А. Практическая биохимия. М.: Боргес, 2004; 166.

4. Kurganov B.I., Lyubarev A.E. Multienzyme complexes (metabolons) as controllable systems. In: Highlights of Modern Biochemistry (eds Kotyk A. et al.). Zeist. VSP, 1989; 183–191.

5. Любарев А.Е., Курганов Б.И. Надмолекулярная организация ферментов цикла трикарбоновых кислот. Молекулярная биология, 1987; 21 (5): 1286 – 1289.

6. Рослый И.М., Фокина Е.Г., Градюшко А.Т. Урок 1. К вопросу о норме биохимических показателей. I-Доктор, №1. М.: Бионика, 2013.

7. Ленидзер А. Основы биохимии: в 3-х т. (пер. с англ.). Том 2. М.: Мир, 1985; 367.

8. Papachristodoulou D., Snape A., Elliott W.H., Elliott D.C. Biochemistry and Molecular Biology. 5th ed. United Kingdom. Oxford: Oxford university press, 2014; 592.

9. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. М.: Мир, 1988; 375.

10. Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Коротченко С.А., Балашова А.Н., Мухина И.В. Влияние BDNF на функционирование нейронной сети первичной культуры гиппокампа в условиях глюкозной депривации. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, 2011; 2(2): 237–242.

11. Stelmashook E.V., Lozier E.R., Goryacheva E.S. et al. Glutamine-mediated protection from neuronal cell death depends on mitochondrial activity. Neurosci. Lett., 2010; 482 (2): 151–155.

12. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В. и др. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы., 2014; 4: 43–51.

Поступила 10 декабря 2014 г.

HUMAN BIOCHEMICAL PASSPORT AS A TOOL FOR ASSESSMENT OF HUMAN HEALTH WELLBEING DURING CLINICAL TRIALS

E.G. Fokina, MD

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123

SUMMARY

The paper provides a rationale for using a biochemical passport as a method to assess human health wellbeing during clinical trials. Advances in molecular biology and clinical biochemistry could substantiate an association between constants and enzyme systems in ensuring metabolic homeostasis. The role of 6 major biochemical constants (protein, albumin, glucose, cholesterol, urea, and creatinine) and 6 major enzymes (aspartate transaminase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, and creatine phosphokinase) in promoting good human health is considered. According to the present level of clinical trials, it is necessary to determine all 12 indicators in the human biochemical passport (in such a manner that all waves are estimated when analyzing ECG) and to compare them with the previous values of an individual.

Key words: biochemical passport, drug pharmacokinetics, clinical trials, total protein, albumin, urea, creatinine, glucose, cholesterol, aspartate transaminase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase.

REFERENCES

1. Fokina E.G., Roslyy I.M. Adaptive enzimemiya. Germany. Saarbrücken. Academic Publishing. LAP LAMBERT 2013; 93, code 978-3-659-35917-0 (in Russian)
2. Roslyy I.M., Vodolazhskaya M.G. The method of forecasting and assessment of human health. Federal Service for Intellectual Property, Patents and Marks of the Russian Federation. Patent № 2339045; 2006 (in Russian).
3. Roslyy I.M., Shuljak Y.A. Practical biochemistry. Moscow: Borges, 2004; 166 (in Russian).
4. Kurganov B.I., Lyubarev A.E. Multienzyme complexes (metabolons) as controllable systems. In: Highlights of Modern Biochemistry (eds Kotyk A. et al.). Zeist. VSP, 1989; 183–191.
5. Lyubarev A.E., Kurganov B.I. Supramolecular organization of the citric acid cycle enzymes. Molecular Biology, 1987; 21 (5): 1286–1289 (in Russian).
6. Roslyy I.M., Fokina E.G., Gradyushko A.T. Lesson № 1. On the question of normal biochemical indices. I-Doctor, № 1. Moscow: Bionica, 2013; 21–23 (in Russian).
7. Lenidzher A. Fundamentals of Biochemistry: In 3 Vols. Volume 2. Moscow: Mir, 1985; 367 (in Russian).
8. Papachristodoulou D., Snape A., Elliott W.H., Elliott D.C. Biochemistry and Molecular Biology. 5th ed. United Kingdom. Oxford: Oxford university press, 2014; 592.
9. Hochachka P., Somero J. Biochemical adaptation. Moscow: Mir, 1988; 375 (in Russian).
10. Vedunova M.V., Sakharnov T.A., Korochenko S.A., Balashov A.N., Mukhina I.V. The effect of BDNF on the functioning of the neural network of the hippocampus primary culture under glucose deprivation. Bulletin of the Nizhny Novgorod University, 2011; 2 (2): 237–242 (in Russian).
11. Stelmashook E.V., Lozier E.R., Goryacheva E.S. et al. Glutamine-mediated protection from neuronal cell death depends on mitochondrial activity. Neurosci. Lett., 2010; 482 (2): 151–155.
12. Selkova E.P., Grenkova T.A., Hoods N.V. et al. The epidemiological importance of vaccine prophylaxis of influenza. National influenza vaccine last generation. Epidemiology and infectious diseases. Topical issues, 2014; 4: 2014; 43–51 (in Russian).