

И. Б. ЗУЕВА, Ю. В. КИМ

ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург
Центр «Профилактика и лечение когнитивных нарушений», Санкт-Петербург

Применение Цитохрома С в реальной клинической практике на современном этапе

Зуева Ирина Борисовна

д. м. н., заведующая кафедрой внутренних болезней ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»,
руководитель центра «Профилактика и лечение когнитивных нарушений», главный врач FRESHCLINIC
E-mail: iravit@yandex.ru

Резюме. В статье приведены данные, обосновывающие применение цитохрома С в различных областях медицины на современном этапе.

Ключевые слова: цитохром С, митохондриальная дисфункция, гипоксия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

I. B. ZUEVA, YU. V. KIM

PEI HPE «Saint-Petersburg medical-social institute», St. Petersburg,
Center «Prevention and treatment of cognitive disorders», St. Petersburg

Application of Cytochrome C in real clinical practice at the present stage

Irina B. Zueva

doctor of medical sciences, head of the department of internal diseases of PEI HPE «St. Petersburg medical-social institute», head of the center «Prevention and treatment of cognitive disorders», chief physician FRESHCLINIC
E-mail: iravit@yandex.ru

Summary. The article presents data justifying the use of cytochrome C in various fields of medicine at the present stage.

Key words: cytochrome C, mitochondrial dysfunction, hypoxia, myocardial infarction, heart failure.

Одним из основных событий XX века было открытие процесса окислительного фосфорилирования. Окислительное фосфорилирование – это многоэтапный процесс, происходящий во внутренней мембране митохондрий и заключающийся в окислении восстановленных эквивалентов (никотинамидадениндинуклеотид [НАДН] и флавинадениндинуклеотид [ФАДН₂]) ферментами дыхательной цепи и сопровождающийся синтезом аденозинтрифосфата (АТФ).

Впервые механизм окислительного фосфорилирования был предложен Питером Митчеллом. Согласно этой гипотезе, перенос электронов, происходящий во внутренней митохондриальной мембране, вызывает выкачивание ионов H⁺ из матрикса митохондрий в межмембранное пространство. Это создает градиент концентрации ионов H⁺ между цитозолем и замкнутым внутримитохондриальным пространством. Ионы водорода в норме способны возвращаться в матрикс митохондрий с помощью фермента – АТФ-синтазы.

По современным представлениям внутренняя митохондриальная мембрана содержит ряд мультиферментных комплексов, включающих множество ферментов. Эти ферменты называются дыхательными ферментами, а последовательность их расположения в мембране – дыхательной цепью или электрон-транспортной цепью (ЭТЦ).

Дыхательная цепь включает четыре мультиферментных комплекса (рис. 1).

Первый комплекс содержит промежуточные акцепторы водорода: флавиномононуклеотид и железосерные белки (I комплекс – НАДН-КоQ-редуктаза). В состав второго комплекса входят промежуточные акцепторы водорода: ФАД и железосерные белки (II комплекс – Сукцинат-КоQ-редуктаза). Акцепторы электронов: цитохромы b и c₁, железосерные белки служат основой для третьего комплекса (III комплекс – КоQН₂-цитохром c-редуктаза). Четвертый комплекс содержит акцепторы электронов: цитохромы a и a₃, ионы меди Cu²⁺ (IV комплекс – Цитохром c-оксидаза).

В качестве промежуточных переносчиков электронов выступают убихинон (коэнзим Q) и цитохром c.

Убихинон (КоQ) – жирорастворимое витаминоподобное вещество. Может легко диффундировать в гидрофобной фазе внутренней мембраны митохондрий. Биологическую роль убихинона является перенос электронов в дыхательной цепи от флавопротеинов (комплексы I и II) к цитохромам (комплекс III).

Цитохромы были впервые описаны в 1866 году МакМунном [1]. В настоящее время они обнаружены во всех типах организмов. Цитохромы делят на три основных класса, в зависимости от положения полос в спектрах поглощения: А, В, С.

Цитохром С – сложный белок, хромопротеин, простетическая группа которого (гем) содержит железо с переменной валентностью (Fe^{3+} в окисленной форме и Fe^{2+} в восстановленной форме) (рис. 2). Особенностью строения цитохрома С является наличие «двух каналов», которые ведут с поверхности молекулы внутрь, к гемогруппе, и пространственно приспособлены для входа и выхода электронов [1]. Цитохром С является водорастворимым соединением и располагается на периферии внутренней митохондриальной мембраны в гидрофильной фазе. Цитохром С способствует переносу электронов в дыхательной цепи от комплекса III к комплексу IV.

Цитохром С является важным белком для развития организмов и незаменимым для производства митохондриального АТФ. В дополнение к участию в митохондриальном дыхании в условиях стресса цитохром С служит проапоптотическим сигналом [2]. При его высвобождении из митохондрий в цитозоль цитохром С взаимодействует с апоптотическим протеазоактивирующим фактором-1 с образованием апоптосомы, что приводит к активации каспазы-9 и каскада каспаз [2; 3].

Помимо этих двух основных функций, цитохром С действует как пероксидаза, которая окисляет митохондриальный мембранный липид кардиолипин на ранних стадиях апоптоза, тем самым способствуя высвобождению цитохрома С в цитозоль [4]. Цитохром С может функционировать как в качестве поглотителя активных форм кислорода, так и в качестве продуцента посредством снижения белка (p66shc), участвующего в генерации активных форм кислорода и апоптозе [5]. Нарушение функции митохондрий при гипоксии сопровождается высвобождением цитохрома С, который, следовательно, может рас-

Рисунок 2. Строение цитохрома С

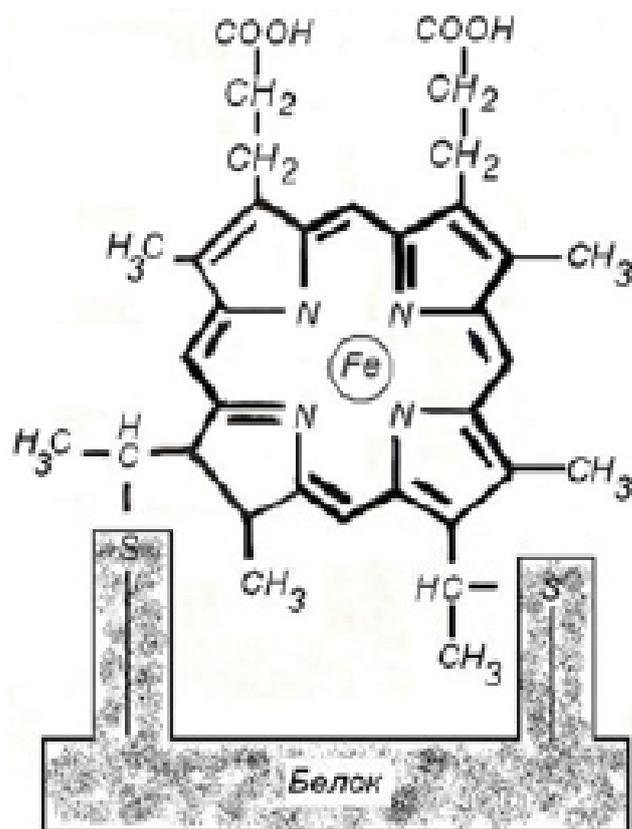


Рисунок 1. Ферментные комплексы дыхательной цепи

Таблица 1. Результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ИБС и ХСН

Этапы исследования	Основная группа (n = 31) Пройденное расстояние (м)	Контрольная группа (n = 29) Пройденное расстояние (м)
До лечения	295 ± 93	281 ± 77
После лечения	307 ± 92 *	285 ± 77

* – различия данных до и после лечения (p = 0,01).

Таблица 2. Динамика индекса тяжести у больных инфарктом миокарда на фоне терапии цитохромом С

Группы	Индекс тяжести по дням болезни				
	Неосложненный ИМ				
	1-й	3-й	7-й	14-й	21-й
А) с цитохромом С (n = 15)	0,34	-1,4	-3,4	-4,5	-4,6
Б) без цитохрома С (n = 41)	0,33	-1,3	-2,0	-2,2	-2,3
ИМ, осложненный развитием сердечной недостаточности					
А) с цитохромом С (n = 28)	8,8	7,9	3,7	0,6	-1,6
Б) без цитохрома С (n = 58)	8,9	8,2	4,8	4,1	3,5

Таблица 3. Основные лечебные эффекты и преимущества цитохрома С

№	Преимущества	Лечебные эффекты
1.	Эффективность при различных формах гипоксии	Кардиопротекторный Нейропротекторный Гепатопротекторный
2.	Проникновение в клетки и митохондрии с встраиванием в дыхательную цепь	
3.	Широкий спектр лечебных эффектов	
4.	Физиологичность механизма действия	
5.	Отсутствие влияния на уровень частоты сердечных сокращений и артериального давления	
6.	Возможность применения в детском возрасте	

смаиваться как маркер митохондриальной дисфункции [6].

Циркулирующий цитохром С обнаруживается в крови пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [7; 8]. Показано, что сывороточный уровень цитохрома С ассоциирован с электрокардиографическими и ангиографическими признаками нарушения реперфузии миокарда, увеличением размеров инфаркта миокарда (ИМ) и 1-летней смертностью [7; 8]. Цитохром С у пациентов с ИМ, по-видимому, является потенциальным биомаркером митохондриальной дисфункции, который представляет диагностическую и прогностическую информацию, дополняющую данные, полученные с помощью определения тропонина.

Как известно, гипоксия является типовым патологическим процессом, осложняющим течение различных заболеваний, и определяет тяжесть ишемического повреждения жизненно важных органов: сердца, головного мозга, почек, печени. Гипоксия играет ключевую роль в развитии полиорганной недостаточности при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, шоковых и коллаптоидных состояний, является постоянным спут-

ником заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также стрессовых ситуаций [9].

Тяжесть течения многих заболеваний и их исход в конечном итоге определяется особенностями вторичных неспецифических метаболических расстройств, степенью дестабилизации клеточных мембран, а также возможностями реактивации структурных и ферментных белков в условиях гипоксии [9]. В частности, потеря митохондриями цитохрома С сопровождается снижением фосфорилирующей способности митохондрий и нарушением сопряженных процессов окислительного фосфорилирования и дыхания.

Сердечная недостаточность (СН) является значительным клиническим и экономическим бременем во всем мире. Заболевание особенно распространено среди пожилых людей, у которых заболеваемость и связанные с ней расходы, по прогнозам, удвоятся в течение следующих 20 лет [10; 11]. Несмотря на огромные затраты в различных странах мира, смертность от СН в течение пяти лет от постановки диагноза остается высокой, на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Смертность и повторная госпитализация в течение 60–90 дней после выписки из

стационара могут достигать 15 % и 35 % соответственно. Эти показатели практически не изменились за последние 15 лет, несмотря на внедрение доказательной терапии [12].

Пациенты с СН подразделяются на две подгруппы: со сниженной фракцией выброса (СНсФВ) и сохраненной фракцией выброса (СНсохФВ). Пациенты с СНсохФВ также имеют плохой прогноз после постановки диагноза [13].

В последние годы успехи в лечении ишемической болезни сердца и клапанных поражений улучшили выживаемость пациентов. Однако остаточная сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в долгосрочной перспективе приводят к развитию СН и низкому качеству жизни. Обычно назначаемые препараты для лечения СН облегчают ряд симптомов, но часто не в полной мере устраняют основные причины прогрессирующей дисфункции левого желудочка [14].

Большинство стандартных фармакологических подходов к лечению СН действуют путем снижения нагрузки на сердце и, таким образом, пытаются восстановить баланс между энергоснабжением и спросом на энергию, хотя и на более низком уровне. Отличительными признаками современных методов лечения являются модуляция нейрогормональных нарушений, разгрузка сердца и/или снижение частоты сердечных сокращений – все важные детерминанты снижения потребления кислорода миокардом [15]. Ивабрадин, β -блокаторы и блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы действуют согласованно для снижения энергетических потребностей миокарда и ослабления или предотвращения дальнейшего неблагоприятного ремоделирования сердца.

Несмотря на то, что эти методы лечения улучшили выживаемость пациентов с СНсФВ за последние 2-3 десятилетия, смерть и низкое качество жизни продолжают негативно влиять на эту постоянно растущую популяцию пациентов. Дальнейшее улучшение этих показателей, по видимому, не будет удовлетворено препаратами, которые модулируют нейрогормональные нарушения и снижают частоту сердечных сокращений, поскольку вмешательство по этим осям будет затруднено, так как гипотензия и брадикардия становятся ограничивающими факторами. Поиск более эффективной терапии для этой категории пациентов должен быть сосредоточен на улучшении жизнеспособности миокарда [16]. Терапия должна быть гемодинамически нейтральной (без снижения артериального давления или частоты сердечных сокращений) и должна быть нацелена на миокард в качестве центральной части терапевтического воздействия [16].

Во всем мире заболеваемость и смертность от ИМ и связанной с ним сердечной недостаточности остаются высокими. В то время как эффективное восстановление коронарного кровотока является основным лечением в настоящее время, реперфузионное повреждение и соответствующая кардиопротекция все еще остаются сложными для решения и имеют недостаточно изученные механизмы [17].

Эта сочетанная коморбидность патологической ишемии и реперфузионного повреждения миокарда особенно рефрактерна к лечению [18; 19]. Известно, что реперфузионное повреждение миокарда может быть связано с образованием активных форм кислорода и азота, снижением доступности оксида азота, перегрузкой Ca^{2+} и повышением проницаемости митохондрий.

Как правило, постинфарктное реперфузионное повреждение характеризуется деформацией и/или разрывом митохондрий, недостаточностью окислительно-восстановительной дыхательной цепи, микрососудистым воспалением и реактивной иммунной реакцией [20–23]. Повреждение митохондрий миокарда, приводящее к нарушению митохондриального метаболизма при ранней реперфузии, является одним из ключевых механизмов

в прогрессировании гибели кардиомиоцитов, что приводит у ряда пациентов с ИМ к устойчивым и значимым повреждениям миокарда и даже к развитию СН, несмотря на своевременную и успешную реперфузию [24–26].

Цитохром С является особенно важным малым гембелком, передающим электроны от цитохром С-редуктазы к цитохром С-оксидазе между внутренней и внешней мембраной митохондрий [27]. Вмешательства, направленные на защиту от активных форм кислорода, могут способствовать кардиопротективному действию при реперфузионном повреждении [28]. Учитывая, что гипоксия может привести к повреждению жизненно важных органов, применение цитохрома С может быть эффективным при различных заболеваниях.

Ряд исследователей показал, что экзогенный цитохром С встраивается в те места электронно-транспортной цепи митохондрий, в которых раньше находился эндогенный с последующей нормализацией биоэнергетических процессов в тканях [29]. При изучении в эксперименте митохондрий, лишенных цитохрома С, были выявлены однонаправленные изменения: снижение интенсивности полос поглощения в диапазоне λ 520 нм и λ 550 нм, характерные для цитохрома С. В то же время интенсивность полос поглощения, характеризующих цитохромы b, a и a₃, оставалась без изменений [30; 31].

Введение экзогенного цитохрома С приводило к повышению интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и увеличению коэффициента P/O. Расчет концентраций цитохромов по пикам спектральных кривых продемонстрировал достоверное повышение содержания цитохрома С в цитохром-С-дефицитных митохондриях клеток печени. В результате проведенных исследований установлено, что лечебный эффект цитохрома С обусловлен его непосредственным проникновением в поврежденные клетки и взаимодействием с компонентами дыхательной цепи митохондриальных мембран [30–34].

Цитохром С подавляет процессы перекисного окисления липидов и стимулирует синтез ингибиторов протеолиза вне зависимости от причин, вызвавших гипоксию. Препарат стабилизирует мембраны лизосом и способствует сохранению кислых фосфатаз и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [35; 36]. Цитохром С способствует повышению прочности связи гидролитических ферментов со структурами лизосом, что является одним из основных моментов в антигипоксическом механизме действия цитохрома С [37].

Цитохром С оказывает стимулирующее влияние на синтез иммуноглобулинов [38]. Установлено, что уровень Ig G в группе больных с тифопаратифозными заболеваниями, леченных цитохромом С, был на 17 % выше по сравнению с контрольной группой. При этом уровень Ig M и A также превышал контрольный уровень, но менее интенсивно. Влияние цитохрома С на иммуногенез является результатом его стимулирующего действия на процессы окислительного фосфорилирования и дыхания [38].

Проведено исследование с целью оценки эффективности терапии цитохромом С у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование были включены 60 больных в возрасте от 52 до 87 лет. Методом слепой выборки пациенты были рандомизированы на две группы: основную (n = 31) и контрольную (n = 29). Перед включением в исследование у всех больных была достигнута стабилизация клинического состояния на фоне терапии -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретиками, антагонистами кальциевых каналов, сердечными гликозидами в индивидуально подобранных дозах. В основной группе пациенты получали базисную терапию и цитохром С в дозе 20 мг/сутки. Препарат вводили внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида

ежедневно в течение 10 дней. В контрольной группе кроме базисной терапии пациентам внутривенно капельно вводили 10 мл 10%-ного калия хлорида и 5 мл 25%-ного раствора магния сульфата в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия. В группе, получавшей цитохром С, было продемонстрировано улучшение клинической симптоматики, отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (по результатам теста 6-минутной ходьбой) (табл. 1). В основной группе снижался уровень проBNP и отмечалась тенденция к уменьшению числа желудочковых экстрасистол и частоты встречаемости ишемических изменений в миокарде [39]. Таким образом, добавление к терапии цитохрома С позволило улучшить не только клинико-лабораторные показатели, но и качество жизни, что демонстрирует важность антиоксидантной терапии у больных с ХСН.

Геморрагический шок и реперфузионная травма приводят к увеличению продукции активных форм кислорода и митохондриальной дисфункции, что способствует развитию энергетической недостаточности, гибели клеток и полиорганной недостаточности. Так как цитохром С является конечным электронным носителем в митохондриальной электронной транспортной цепи, обеспечивающей электрохимическую силу для производства АТФ, было проведено экспериментальное исследование с целью выяснить, улучшит ли введение экзогенного цитохрома С параметры органной и/или митохондриальной дисфункции. Было показано, что введение цитохрома С крысам снижало перекисное окисление липидов в печени, восстанавливало уровень фактора некроза опухоли α , уменьшало окислительный стресс и снижало уровень митохондриальной ДНК [40].

В ряде исследований была показана эффективность цитохрома С у пациентов с ИМ.

У больных с ИМ ($n = 64$), осложнившегося СН II-III стадии ($n = 28$), нарушениями ритма и проводимости ($n = 16$), формирующейся аневризмой сердца ($n = 5$), и у больных без осложнений ($n = 15$) в дополнение к базисной терапии вводили цитохром С. Контрольную группу составили 248 больных с ИМ. Пациенты контрольной группы получали только базисную терапию. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, структуре осложнений. Цитохром С вводился внутримышечно по 10 мг два раза в сутки в первые 10 дней с момента поступления в стационар. В результате проведенного исследования показано, что наибольшая эффективность препарата была продемонстрирована в группе больных с ИМ, осложненного развитием сердечной недостаточности (табл. 2) [41]. Авторы полагают, что точкой приложения цитохрома С являются мышечные волокна в перинфарктной зоне, в которой патологические изменения при создании благоприятных условий обратимы [41].

Ведение пациентов с митохондриальными заболеваниями, сопровождающихся поражением сердца, представляет собой сложную задачу. Это связано с тяжестью нарушений митохондриальной энергетической функции и ее значимостью для всего организма, отдельных органов и тканей. Основным принципом терапии является повышение эффективности биологических процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [42]. Авторы проводили наблюдение и лечение детей с разными формами митохондриальной патологии (синдром Кернса – Сейра, MELAS и Барта и др.). Больные получали комплексное энерготропное лечение, в качестве одного из стимуляторов переноса электронов назначался цитохром С в дозе 4 мг в/м № 10 с повторением курса через 3-4 месяца. В ряде случаев были проведены многократные повторные курсы энергетической терапии. Показано, что использование цитохрома С способствует стабилизации патологического процесса и ведет к значительному улучшению состояния больных [42].

Успешно зарекомендовал себя препарат и при использовании у новорожденных с гипоксией. Крупное исследование было проведено в клинике акушерства и гинекологии на базе ВМА им. С. М. Кирова. Исследователи оценили влияние цитохрома С на состояние сердечной деятельности у новорожденных ($n = 196$). У 18 новорожденных была тяжелая асфиксия, у 60 – легкая асфиксия и 118 – без асфиксии. Цитохром С вводили в пупочную вену новорожденного в первые две минуты после рождения в дозе 10 мг. Введение цитохрома С новорожденным приводило к уменьшению длительности сердечного цикла, особенно при тяжелой асфиксии, сокращению механической и общей систолы и изменению отношения общая систола/диастола. Внутривенное струйное медленное введение препарата в дозе 10 мг/сутки уменьшало постгипоксические повреждения головного мозга у новорожденных детей первых дней жизни [43].

Основные преимущества и лечебные эффекты цитохрома С отражены в табл. 3.

Таким образом, выявление цитохрома С в крови можно рассматривать как маркер митохондриальной дисфункции, требующей коррекции. Применение цитохрома С с целью повышения эффективности биологических процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования является перспективным в различных областях медицины, в том числе в детском возрасте.

Литература

1. Ващенко В. И., Хансон К. П., Шабанов П. Д. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005. Т. 4. № 1. С. 27-37.
2. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998. Vol. 281. Pp. 1309–1312. doi: 10.1126/science.281.5381.1309.
3. Zou H., Li Y., Liu X., Wang X. An APAF-1-cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. *J Biol Chem*. 1999. Vol. 274. Pp. 11549–11556. doi: 10.1074/jbc.274.17.11549.
4. Kagan V. E. Cytochrome c acts as a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors. *Nat Chem Biol*. 2005. Vol. 1. Pp. 223–232. doi: 10.1038/nchembio727.
5. Giorgio M. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. *Cell*. 2005. Vol. 122. Pp. 221–233. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.011.
6. Yellon D. M., Hausenloy D. J. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. Pp. 1121–1135. doi: 10.1056/NEJMra071667.
7. Liu Z. B., Fu X. H., Wei G., Gao J. L. Cytochrome c release in acute myocardial infarction predicts poor prognosis and myocardial reperfusion on contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Coron Artery Dis*. 2014. Vol. 25. Pp. 66–72. doi: 10.1097/MCA.0000000000000040.
8. Marenzi G., Giorgio M., Trinei M. et al. Circulating cytochrome c as potential biomarker of impaired reperfusion in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010. Vol. 106. Pp. 1443–1449. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.014.
9. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Научное обозрение // Медицинские науки. 2017. № 2. С. 60-63.
10. Jessup M. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009. Vol. 119. Pp. 1977–2016.

ЦИТОХРОМ С

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг № 5



СОВРЕМЕННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КАРДИОПРОТЕКТОР 0+²

- 20 лет в реальной клинической практике¹
- Эффективное комплексное лечение ИБС на госпитальном этапе³
- Профилактическая терапия пациентов с ИМ и ИБС⁴

Способ применения и дозы

При сердечной недостаточности препарат разводят в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно (30-40 капель в минуту) в течение 6-8 часов. Суточная доза составляет 30-80 мг.

При асфиксии новорожденных препарат вводят в пупочную вену на протяжении первых двух минут после рождения в дозе 10 мг.

По рецепту.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

¹ Приказ Минздрава РФ от 3 октября 1997 г. N 292 "О разрешении медицинского применения лекарственных средств"

² Инструкция по применению лекарственного препарата ЦИТОХРОМ С

³ Семенова И.Г. и соавторы. Эффективность терапии больных хронической сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца препаратом Цитохром С // Фарматека. – №10 - 2013

⁴ Яковлев Г.М. и соавторы. Применение препарата Цитохром С для превентивной терапии осложнений острого инфаркта миокарда // Ремедиум. – апрель 2009