

© Коллектив авторов, 2020

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПРОЦЕССЫ ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

А.А. Кастанаян, Е.А. Карташова, Е.И. Железняк

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить молекулярные эффекты тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы:** у 60 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I – III функционального класса сравнивались эффекты тиотриазолина со стандартным режимом терапии (СРТ), учитывая активность уровня основных продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантных систем (АОС), протеомный профиль белков. **Результаты:** через 24 недели на фоне СРТ и тиотриазолина выявлено статистически достоверное увеличение содержания глутатион редуктазы, снижение малонового диальдегида, увеличение частоты выявления экспрессии эндотелиальной липазы, фосфомевалонаткиназы, γ -бутиробетанин гидроксилазы, линолеил-КоА-десатуразы, снижение экспрессии дельта-5 десатуразы. **Заключение:** тиотриазолин обладает кардиопротекторным действием с антиоксидантным и цитопротекторным эффектами, снижая содержание продуктов СРО, повышая активность ферментов АОС при ИБС.

Ключевые слова: тиотриазолин, хроническая ишемическая болезнь сердца, антиоксидантная система, свободно-радикальное окисление, протеомика.

Для цитирования: Кастанаян А.А., Карташова Е.А., Железняк Е.И. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(1):84-90.

Контактное лицо: Карташова Елена Александровна, ea82kar@mail.ru.

THE EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON ENERGY PRODUCTION IN CONDITIONS OF CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA

A.A. Kastanayan, E.A. Kartashova, E.I. Zheleznyak

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study molecular effects of thiotriazoline of the patients with coronary heart disease (CHD). **Materials and methods:** 60 patients with stable angina of I – III functional classes were compared regarding the effects of thiotriazoline via standard therapy regime (STR), taking into account the activity of basic products level free radical oxidation (FRO) and antioxidant systems (AOS), proteomic protein profile. **Results:** in 24 weeks on the background of STR and thiotriazoline there is a revealed statistically reliable growth of glutathione reductase content, reduction of malonic dialdehyde, increase of endothelial lipase detection rate, phosphomevalonatekinase, γ -butyrobetaine hydroxylase, linoleil CoA-desaturase, reduction of delta-5 desaturase. **Conclusion:** thiotriazoline possesses cardioprotective activity with antioxidant and cytoprotective effects, reducing free radical products content and raising the activity of antioxidant systems ferments with regard to patients with CHD.

Keywords: thiotriazoline, coronary heart disease, antioxidant system, free radical oxidation, proteomics.

For citation: Kastanayan A.A., Kartashova E.A., Zheleznyak E.I. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(1):84-90.

Corresponding author: Elena A Kartashova, ea82kar@mail.ru.

Введение

Несмотря на достижения в диагностике и лечении, патология сердечно-сосудистой системы продолжает занимать первое место по заболеваемости и смертности

во всем мире. Ежегодная смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 8 миллионов мужчин и 8,6 миллионов женщин, по данным отчета Всемирной организации здравоохранения. Ведущей причиной потери трудоспособности населения России

являются осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2].

Среди всех форм ИБС наиболее часто выявляются пациенты со стабильной стенокардией напряжения разных функциональных классов, которая на сегодняшний день рассматривается как хронический коронарный синдром. Число данных пациентов составляет около 30 – 40 тысяч на 1 миллион населения. Присутствие стенокардии напряжения у пациентов влияет на качество жизни, продолжительность жизни и риск развития осложнений [3,4].

При ишемии миокарда глюкоза является основным энергетическим субстратом для оксидативного фосфорилирования. В условиях хронической ишемии происходит переключение энергетических процессов в кардиомиоците на повышенное окисление жирных кислот. Метаболические изменения в условиях преобразования энергетических процессов включают появление фетальных фенотипов (белковых паттернов) на клеточном и молекулярном уровне, отсутствующих в жизнеспособном миокарде [5].

Возникающие при ишемии миокарда метаболические изменения, в частности ишемическое прекондиционирование, обеспечивают защиту кардиомиоцита от некроза и апоптоза, активирующегося в ходе реперфузии. В условиях ишемического прекондиционирования также снижается синтез апоптогенных белков и активности протеинкиназы С. Экспрессия генов, кодирующих ключевые элементы апоптоза, является следствием активации свободнорадикального окисления (СРО) [6].

Изменение метаболических и энергетических процессов, лежащих в основе ишемического прекондиционирования и кардиопротекции, определяет возможность прогрессирования ишемии, объясняя необходимость применения в качестве одного из подходов к стандартной терапии стенокардии напряжения применение цитопротективной или кардиопротективной терапии [7].

Базовыми аспектами такой схемы лечения определены совершенствование процессов кумуляции и потребления энергии и оптимизация равновесия между антиоксидантной системой (АОС) и выраженностью СРО [7,8].

Увеличение функциональной способности сердца и защита миокарда от реперфузионных и ишемических повреждений происходит за счет увеличения скорости окисления глюкозы в миокарде, что, в свою очередь, приводит к нормализации энергетического метаболизма миокарда на фоне имеющейся ишемии [9, 10].

Модуляция метаболизма свободных жирных кислот при использовании лекарственных средств, которые блокируют их окисление при возникновении гипоперфузии, способствует повышению потребления глюкозы участком ишемизированного миокарда.

Уменьшение формирования первичных и вторичных продуктов реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), стабилизация клеточной мембраны способствует защите структурных и функциональных компонентов целостности мембран кардиомиоцитов, что и лежит в основе механизма действия кардиопротекторов на метаболизм в кардиомиоцитах [10,6].

Одним из цитопротекторов, который снижает потребление кислорода в условиях ишемии, оказывает влияние на энергетические процессы в миокарде, является оригинальный антигипоксикант / антиоксидант тиотриазолин (корпорация “Артериум”). Данный препарат проявляет выраженную метаболическую активность, обеспечивая стабилизацию мембраны кардиомиоцитов. Показаниями к назначению таблетированных форм тиотриазолина, помимо функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы, являются ИБС, включая инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатии, аритмии.

Цель исследования — оценка эффектов тиотриазолина на молекулярном уровне в структуре схемы лечения ИБС.

Для определения эффективности кардиопротективной терапии проведено исследование динамики параметров активности разных компонентов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), у больных с ИБС — про- и антиоксидантных систем крови, изменение протеомного профиля крови у больных при приеме стандартного режима терапии (СРТ) ИБС и при дополнительном приеме тиотриазолина.

Материалы и методы

Данная работа проводилась в соответствии с Этическими принципами выполнения медицинских научных исследований с участием человека Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации (1964 – 2008 гг.).

Клиническое исследование проводилось в двух параллельных группах пациентов 24 недели. В исследование было включено 60 пациентов обоих полов в возрасте от 40 до 70 лет с подтвержденной нагрузочными тестами ИБС стабильной стенокардией I – III функционального класса, которые подписали добровольное информированное согласие. Критерии невключения больных в исследование — неконтролируемая гипертоническая болезнь, прогрессирующая нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца (перманентная фибрилляция и трепетание предсердий), нарушение проводимости (полная блокада левой ножки пучка Гиса, атрио-вентрикулярная блокада II и III степени), феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта, установленный электрокардиостимулятор, сахарный диабет 1-ого и 2-ого типов.

Включенные в клиническое исследование пациенты с ИБС методом адаптивной рандомизации были распределены в две одинаковые группы (табл. 1), всем назначена единая терапия, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), β-адреноблокаторы (бисопролол), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), статины (аторвастатин), что являлось стандартным режимом терапии для всех пациентов. Пациенты, определённые в I группу (n = 30), принимали только СРТ, больные II группы (n = 30) дополнительно к СРТ ИБС получали тиотриазолин 600 мг/сутки per os. Контрольная группа была представлена 10 практически здоровыми людьми, с данными которых проводили сравнение главных эффектов лекарственных средств на молекулярном уровне больных ИБС обеих групп.

Таблица 1
Клиническая характеристика целевой популяции

Показатель	I группа	II группа
Пол (мужчины/женщины)	М — 17, Ж — 13	М - 19, Ж - 11
Индекс массы тела, кг/см ²	30,8±1,4	27,9±1,2
Артериальная гипертензия		
I степень	10	12
II степень	20	18
Стенокардия напряжения, кол.		
I ФК	6	7
II ФК	18	18
III ФК	6	5
ХСН		
ОФК	10	8
IФК	18	16
IIФК	2	6

Всем пациентам в начале клинического исследования и спустя 24 недели проводились лабораторные анализы, которые позволили выявить и оценить параметры активности и насыщения молекулярных маркеров в крови и эритроцитов. По полученным данным проводили оценку эффектов тиотриазолина не только на системном, но и непосредственно на клеточном уровне. По результатам исследования проводили изучение сукцинатдегидрогеназы (СДГ), применяя цитохимический метод на анализаторе «Pentra», США; цитохромоксидазы (ЦХО), используя метод спектрофотометрии на анализаторе «Thermo Electron Evolution», США; супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) методом спектрофотоме-

трии при помощи прибора «Thermo Electron Evolution», США; лактата ферментативным методом; малонового диальдегида (МДА), проводя реакцию с тиобарбитуровой кислотой; глутатиона микрометодом И.А. Шевчука и соавт.; 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), применяя колориметрический метод, адаптированный на основе метода Grisolia et al.; каталазу с помощью метода спектрофотометрии на аппарате «Thermo Electron Evolution», США; глутатион-редуктазу (ГР) в крови и эритроцитах методом Hosoda и Nakamura.

В клиническом исследовании на фоне применения СРТ и тиотриазолина также проводили оценку плазматических белков крови пациентов методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии, проводя построение молекулярных карт плазмы крови на приборе Ultraflex II, Bruker, США.

Статистическая обработка всех полученных результатов в ходе исследования проводилась с помощью пакета статистических программ для медицинских исследований «Statistica 12.0» (StatSoft, США). При нормальном распределении выборки для сравнения двух независимых величин использовали критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального — критерии Манна-Уитни и χ^2 . Различия принимали как статистически значимые при p менее 0,05.

Результаты

У всех пациентов с ИБС при назначении СРТ и при дополнительном назначении тиотриазолина проводили определение концентрации ЦТК, продуктов АОС и СРО, продуктов цитохимической активности в крови пациентов (табл. 2).

В начале клинического исследования у пациентов I и II групп были зафиксированы изменения концентрации

Таблица 2
Динамика показателей работы звеньев ЦТК, цепи дыхательных ферментов, систем СРО-АОС у пациентов с ИБС на фоне терапии СРТ и тиотриазолином

Показатель	Контрольная группа (n=10) M±SEM	I группа (n=30) M±SEM		II группа (n=30) M±SEM	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Каталаза, мкат/г Hb	2,8±0,5	2,06±0,14	2,1±0,1	1,92±0,31	2,6±0,5*
Лактат, мкмоль/мл	3,9±0,2	4,88±0,4	4,5±0,3	4,92±0,31	4,1±0,4
2,3-ДФГ, мкмоль/л	4,8±0,2	2,8±0,3	2,9±0,3	2,98±0,31	4,6±0,5**
ЦХО, мкмоль/мл	0,14±0,02	0,11±0,01	0,11±0,03	0,11±0,01	0,12±0,06
СДГ, мкмоль/мл	3,1±0,2	2,5±0,2	2,7±0,2	2,4±0,22	3,2±0,41
МДА, мкмоль/мл	0,16±0,01	0,42±0,03	0,4±0,03	0,43±0,03	0,24±0,03**
СОД, усл.ед./г Hb	585,5±26,1	413,3±34,6	429,1±29,5	420,2±35,7	532,5±28,5**
ГР, мкмоль/г Hb	12,7±0,4	6,3±0,2	7,5±0,3	5,7±0,21	11,3±0,5***
Глутатион, мкмоль/г Hb	6,0±0,3	3,9±0,1	4,2±0,2	2,9±0,21	5,8±0,4**
ГПО, мкмоль/г Hb	2,2±0,3	5,1±0,5	4,1±0,4	5,2±0,5	2,7±0,5*

Примечания: Hb — гемоглобин; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении показателей в I, II исследуемых группах до лечения и после лечения.

продуктов ЦТК, СРО, ферментов АОС и цитохимической активности клеток. Также у всех пациентов исследуемых групп было выявлено статистически достоверное увеличение содержания лактата, МДА, ГПО в крови и снижение содержания каталазы, СДГ, ЦХО, 2,3-ДФГ, СОД, глутатиона, ГР.

По окончании исследования в I группе пациентов был выявлен ряд статистически недостоверных изменений: тенденция к снижению содержания лактата, ГПО, МДА при отсутствии динамики уровня ЦХО в крови больных, а также склонность к увеличению концентрации каталазы, 2,3-ДФГ, СДГ, СОД, ГР, глутатиона в крови.

У больных на фоне дополнительного приема тиотриазолина к СРТ ИБС были выявлены следующие метаболические нарушения и изменения показателей цитохимической активности клеток: статистически достоверное увеличение содержания 2,3-ДФГ, каталазы, ЦХО, СДГ, ГР, СОД, глутатиона, снижение содержания лактата, МДА, ГПО в крови пациентов (рис. 1).

Следует обратить внимание на то, что все вышеперечисленные параметры активности систем СРО не различались у пациентов, которые дополнительно к СРТ принимали тиотриазолин от идентичных показателей пациентов контрольной группы.

После анализа полученных данных MALDI-TOF-масс-спектрометрии белков маркеров плазмы крови у больных с ИБС стабильной стенокардией и здоровых лиц была выявлена динамика количественной идентификации белков плазмы крови, которые свидетельствуют о наличии ишемических изменений в миокарде на фоне приема СРТ в комплексе с тиотриазолином.

У всех пациентов, включенных в исследование, как и у лиц контрольной группы, был выявлен идентичный состав спектра белков-маркеров плазмы крови по качественным характеристикам, которые были представлены активатором морфогенеза 1, мозговой формой спектрина, каспазой-10, эндотелиальной липазой, НАДН-убихинон-оксидоредуктазой, домен-содержащей

гексокиназой 1, СpG-связывающим белком, дельта-5 десатуразой, миозином X, цАМФ-зависимой протеинкиназой A, белком C, белком GCN5, легкой цепью миозинкиназы, дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазой, неприлизином, гамма-бутиробетаин гидроксилазой, растворимой формой рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов, белком 2, регулирующим ишемическое preconditionирование в миокарде, аполипопротеином D, фосфомевалонаткиназой. При анализе полученных результатов обращало на себя внимание отсутствие в крови пациентов с ИБС белков арилсульфотрансферазы 2 и фосфодиэстеразы 3В.

У всех пациентов с ИБС были зафиксированы статистически значимые изменения количества больных с повторяющимися спектрами белков плазмы крови при приеме СРТ: снижение количества больных, у которых зарегистрировано наличие мозговой формы спектрина ($p<0,05$), НАДН-убихинон-оксидоредуктазы ($p<0,05$), белка C ($p<0,01$), каспазы-10 ($p<0,05$), активатора морфогенеза 1 ($p<0,01$), домен-содержащей гексокиназы 1 ($p<0,05$), эндотелиальной липазы ($p<0,01$), цАМФ-зависимой протеинкиназы A ($p<0,05$), дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы ($p<0,01$), линоил-КоА-десатуразы ($p<0,01$), миозина X ($p<0,05$), гамма-бутиробетаин-гидроксилазы ($p<0,05$), дельта-5 десатуразы ($p<0,01$), белка 2, отвечающего за регулирование ишемического preconditionирования в миокарде ($p<0,05$), аполипопротеина D ($p<0,05$), по сравнению с количеством лиц контрольной группы с аналогичным спектром белков. В I и II группах отмечалось статистически достоверное увеличение количества пациентов, у которых было выявлено наличие в плазме крови экспрессии белка GCN5 ($p<0,01$), легкой цепи миозинкиназы ($p<0,01$), неприлизина ($p<0,01$), фосфомевалонаткиназы ($p<0,05$), СpG-связывающего белка ($p<0,01$) растворимой формы рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов ($p<0,05$) при приеме СРТ в сравнении с количеством лиц контрольной группы с аналогичным спектром белков.

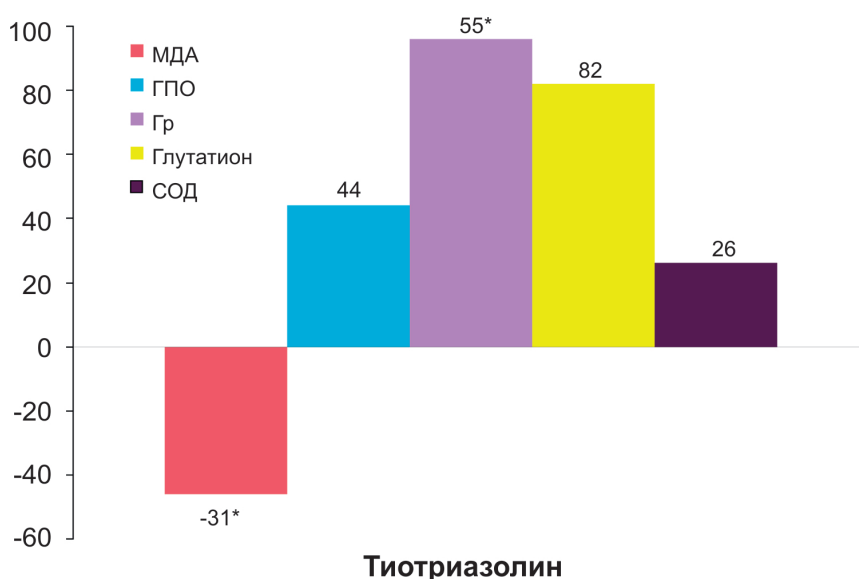


Рисунок 1. Влияние Тиотриазолина на динамику показателей ПОЛ-АОС.

У пациентов II группы при добавлении к СРТ тиотриазолина отмечались достоверные изменения по числу людей с повторяющимся протеомным спектром плазмы крови в сравнении с количеством здоровых людей контрольной группы: выявлено увеличение количества пациентов с экспрессией мозговой формы спектрина ($p<0,05$), белка домен-содержащей гексокиназы 1 ($p<0,05$), белка GCN5 ($p<0,05$), легкой цепи миозинкиназы ($p<0,05$), неприлизина ($p<0,05$), растворимой формы рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов ($p<0,05$), фосфомевалонаткиназы ($p<0,01$), CrG-связывающего белка ($p<0,05$), дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы ($p<0,01$), белка 2, регулирующего ишемическое preconditioning в миокарде ($p<0,05$), линолеил-КоА-десатуразы ($p<0,05$), миозина X, гамма-бутиробетаин-гидроксилазы ($p<0,05$), аполипопротеина D ($p<0,01$), НАДН-убихинон-оксидоредуктазы ($p<0,05$), каспазы-10 ($p<0,01$), эндотелиальной липазы ($p<0,05$), активатора морфогенеза 1 ($p<0,01$). В данной группе пациентов было выявлено статистически значимое уменьшение частоты встречаемости во II группе количества больных с экспрессией дельта-5 десатуразы ($p<0,01$) и цАМФ-зависимой протеинкиназы A ($p<0,01$) в плазме крови в сравнении с количеством людей контрольной группы с идентичным перечнем белкового спектра.

У больных II группы изменения по числу выявляемых больных с экспрессируемым спектром белков плазмы крови были наиболее выражены в сравнении с идентичными изменениями у пациентов I группы.

При проведении анализа молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования в условиях хронической ишемии в кардиомиоците, включавших молекулы различной химической структуры, определены основные

группы белков — молекул биооксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем организма.

При анализе белков данной группы (гамма-бутиробетаин гидроксилаза, эндотелиальная липаза, фосфомевалонаткиназа) выявлены следующие изменения (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, у больных при развитии ИБС наблюдается не только метаболический дисбаланс в кардиомиоцитах, но также происходит и значительное увеличение интенсивности процессов СРО липидов.

Изменения структуры и функции биологических мембран связано с накоплением продуктов ПОЛ. В результате системного повреждения клетки происходит изменение ее цитохимической активности. В связи с накоплением продуктов ПОЛ, увеличенной активностью внутриклеточных ферментов происходит усиление вазоконстрикции, что, в свою очередь, с большой вероятностью подтверждает участие молекул-метаболитов ПОЛ в местных и системных расстройствах гемодинамики.

Полученные данные свидетельствуют о способности тиотриазолина снижать скорость процессов ПОЛ у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения в условиях хронической ишемии. Обращает внимание достоверное улучшение активности ферментов АОС и показателей цитохимической активности кардиомиоцитов, за счет кардиопротективного действия тиотриазолина, включающего антиоксидантный и цитопротекторный эффекты. Учитывая вышеперечисленное, в условиях хронической ишемии в кардиомиоците необходимым становится применение метаболической терапии, направленной на оптимизацию энергопродукции в миокарде за счет уменьшения потребности миокарда в

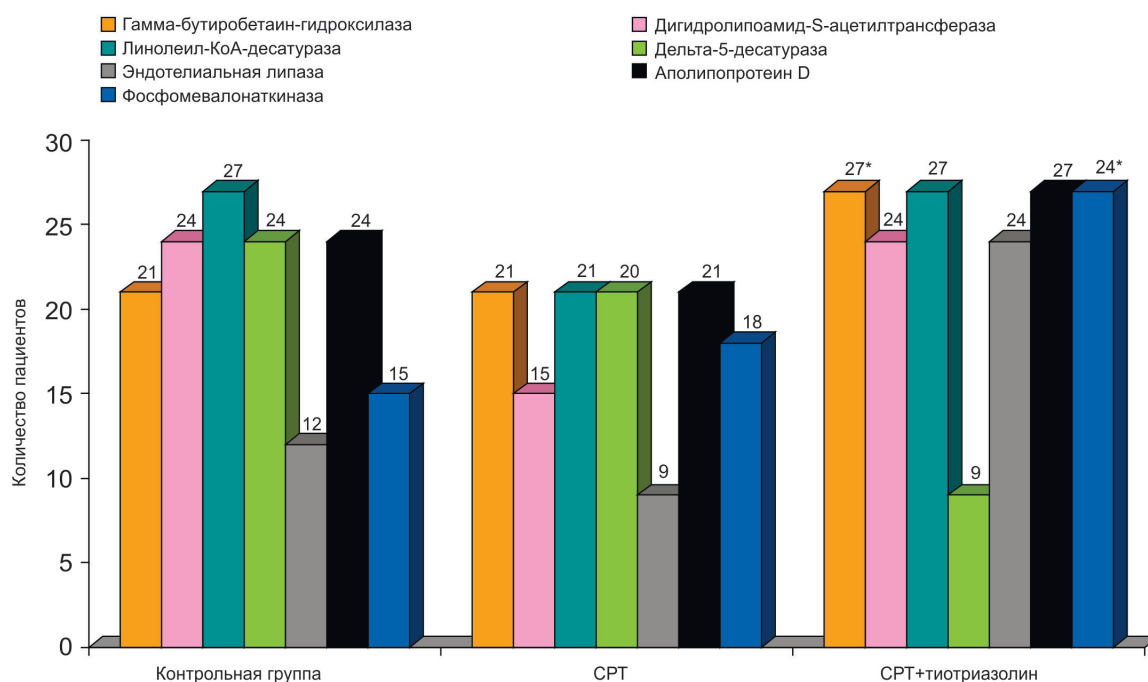


Рисунок 2. Протеомный профиль плазмы крови контрольной и исследуемых групп пациентов. Молекулы белков биооксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем.

свободных жирных кислотах, уменьшения интенсивности окисления, стимулирующего синтез и замещение макроэргов. Дополнительное назначение тиотриазолина во II исследуемой группе демонстрирует большую частоту выявления эндотелиальной липазы, фосфомевалонатазы, участвующей в биосинтезе молекул терпеноидного ряда, основных белков клеточной мембраны кардиомиоцитов. В группе пациентов, дополнительно получающих к СРТ тиотриазолин, отмечено более значимое повышение экспрессии гамма-бутиробетаин гидроксилазы. Активизация данного фермента, возможно, обеспечивает механизм развития защитного феномена прекодиционирования в сердечной мышце. Таким образом, вновь подтверждается кардиопротективное действие тиотриазолина при развитии эпизодов ишемии/реперфузии в условиях хронической ишемии в кардиомиоците у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

Также в исследовании выявлено повышение экспрессии линолеил-КоА-десатуразы, что свидетельствует о присутствии звена активации линолеил-КоА-десатуразы, которая способствует снижению активности процессов СРО и атеросклеротических процессов в сосудистой стенке и кардиомиоцитах, обеспечивая кардиопротективные механизмы. Снижение количества выявляемости пациентов с экспрессией дельта-5 десатуразы в плазме крови пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения на фоне приема тиотриазолина, возможно, связано с уменьшением темпа синтеза арахидоновой кислоты и, как следствие, уменьшением выраженности процессов неспецифического воспаления в сосудистой стенке и интенсивности развития атеросклероза.

Повышение экспрессии эндотелиальной липазы в плазме крови пациентов II исследуемой группы может свидетельствовать о более выраженном уменьшении активности атеросклеротических процессов.

Достоверное повышение количества пациентов с высокой экспрессией аполипопротеина D при приеме тиотриазолина свидетельствует об участии данного белка в развитии механизма кардиопротекции в условиях хронической ишемии миокарда.

Определенная динамика экспрессии белков плазмы крови при различных режимах лечения позволила доказать эффективность и безопасность использования тиотриазолина у пациентов с ИБС и стенокардией напряжения на фоне СРТ, продемонстрировать наличие кардиопротективных свойств тиотриазолина на молекулярном уровне.

Выводы

1. Тиотриазолин обладает выраженным кардиопротекторным действием, включающим повышение активности АОС, обеспечивающей цитопротекторные эффекты.
2. Длительное использование тиотриазолина способствует значительному снижению содержания продуктов СРО в крови у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.
3. Тиотриазолин, нормализуя метаболические процессы в миокарде в условиях хронической ишемии, способствует активизации АОС в кардиомиоците.
4. Выявлена динамика молекулярного профиля плазмы крови у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения, включающего молекулы белков биоксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем на фоне приема тиотриазолина.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):457-462. eLIBRARY ID: 19139506
2. Маколкин В.И. Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(1):90-95. eLIBRARY ID: 10594804
3. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А., Волов Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю., и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2005;(3):41-47. eLIBRARY ID: 10134091
4. Сарвилина, И.В., Каркищенко, В.Н., Горшкова, Ю.В. *Междисциплинарные исследования в медицине*. - М.: Изд «Техносфера», 2007.
5. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов кардиомиоцитах при патологических состояниях связанных с ишемией. *Кардиоваскулярная терапия и проф.* 2006;5(7):112-123. eLIBRARY ID: 9954745
6. Michalsen A, Knoblauch NTM, Lehmann N, Grossman P, Kerkhoff G, Wilhelm FH, et al. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina--the role of GNB3 C825T polymorphism. *Am. Heart J.* 2006;151(4):870-877. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.025
7. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. *J. Physiol.* 2005;563(1):23-60. doi: 10.1113/jphysiol.2004.080473
8. Карташова Е.А. Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2009;14(5):62-67. eLIBRARY ID: 13003342
9. Карташова Е.А., Кастанаян А.А., Нажева М.И., Жулитов А.Ю., Железняк Е.И. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):25-30. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-3-25-30
10. Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастанаян А.А. Госпитальные результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента st. *Российский кардиологический журнал*. 2016;3(131):101-106. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-101-106 Michalsen A., Knoblauch N., Lehmann N., et al.

Информация об авторах

Кастанаян Александр Алексаносович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1170-8691. E-mail: scan@inbox.ru.

Карташова Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0912-2568. E-mail: ea82kar@mail.ru.

Железняк Елена Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5165-1044. E-mail: mazhel@mail.ru.

Information about the authors

Alexander A. Kastanayan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1170-8691. E-mail: scan@inbox.ru.

Elena A. Kartashova, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0912-2568. E-mail: ea82kar@mail.ru.

Elena I. Zheleznyak, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5165-1044. E-mail: mazhel@mail.ru