

## Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний

**М.Е. Стаценко** , <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, [mestatsenko@rambler.ru](mailto:mestatsenko@rambler.ru)

**С.В. Туркина**, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

**Ю.Е. Лопушкова**, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

### Резюме

В статье проведен обзор эффективности применения мельдония у пациентов с различными заболеваниями, в основе которых лежит вторичная митохондриальная дисфункция. Митохондрии – это сложные клеточные органеллы, управляющие многими метаболическими процессами, включая окисление жирных кислот (ЖК), цикл Кребса, окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов и многие другие. Именно в матриксе митохондрий происходят каскад сопряженных реакций аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназная реакция, в результате чего образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ) – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке. Повреждение митохондрий может способствовать активизации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов программированной клеточной гибели. В обзоре представлены данные по эффективности использования мельдония в качестве лекарственного средства, помогающего купировать патологические процессы в митохондриях. Мельдоний угнетает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А, в условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В обзоре приводятся данные по эффективности использования мельдония у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, гипертонией и т. д.), неврологическими нарушениями (инсультом, цереброваскулярной недостаточностью и т. д.), заболеваниями органов дыхания. Приведены данные о благоприятном действии мельдония на иммунный ответ при заболевании коронавирусом, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, при антигриппозной вакцинации. Отмечено уменьшение астении на фоне применения мельдония у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Ключевые слова:** мельдоний, митохондриальная дисфункция, метаболизм, гипоксия, коронавирус, цитопротекторы, антигипоксанты

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## New data on well-known drug: focus on meldonium

**Mikhail E. Statsenko** , <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, [mestatsenko@rambler.ru](mailto:mestatsenko@rambler.ru)

**Svetlana V. Turkina**, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

**Yuliya E. Lopushkova**, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

### Abstract

The article reviews the efficacy of meldonium in patients with various diseases, which are based on secondary mitochondrial dysfunction. Mitochondria are complex cellular organelles that control many metabolic processes, including fatty acid oxidation, the Krebs cycle, oxidative phosphorylation in the electron transport chain, and many other processes. Many conditions can lead to secondary mitochondrial dysfunction and affect other diseases. Damage to mitochondria can promote the activation of free radical processes and the initiation of the mechanisms of programmed cell death, mitochondrial dysfunction decrease in the immune response, increase in the activity of the body's inflammatory response in various infections. Mitochondria appear to be important in COVID-19 pathogenesis because of its role in innate antiviral immunity, as well as inflammation.

The article presents data on the effectiveness of using meldonium as a drug that helps to arrest pathological processes in mitochondria. The main mechanism of action of meldonium is based on a decrease in L-carnitine levels and increase of peroxisomes activity in the cytosol. Meldonium was designed as an inhibitor of carnitine biosynthesis aimed to prevent accumulation of cytotoxic intermediate products of fatty acid beta-oxidation in ischemic tissues and to block this highly oxygen-consuming process. It is based on the correction of the energy metabolism of the cell. There was a positive trend in the use of meldonium in patients with diseases of the cardiovascular system (chronic ischemic diseases, chronic heart failure, arterial hypertension, etc.), neurological disorders (stroke, cerebrovascular insufficiency, etc.), respiratory diseases. The data on the beneficial effect of meldonium

on the immune response in patients with coronavirus, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, during vaccination with anti-influenza serum are presented. A decrease in asthenia was noted against the background of the use of meldonium in patients who had undergone coronavirus infection.

**Keywords:** meldonium, mitochondrial dysfunction, metabolism, hypoxia, coronavirus, cytoprotectors, antihypoxants

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии (Мт) – это сложные клеточные органеллы, управляющие многими метаболическими процессами, включая окисление жирных кислот (ЖК), цикл Кребса, окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов и многие другие. Именно в матриксе митохондрий происходят каскад сопряженных реакций аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназная реакция, в результате чего образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ) – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке [1]. В последние десятилетия растущий интерес к исследованиям митохондрий показал, что эти многофункциональные органеллы – нечто большее, они играют и другие ключевые роли в качестве сигнальных платформ, которые регулируют клеточный метаболизм, пролиферацию, смерть и иммунологический ответ. В качестве основных регуляторов митохондрии участвуют в патогенезе широкого спектра метаболических, нейродегенеративных, иммунных и неопластических нарушений [2–9].

Обладая митохондриальной пластичностью, Мт работают как центральные метаболические узлы, быстро адаптируясь к различным сигналам окружающей среды и метаболическим изменениям, чтобы удовлетворить биоэнергетические потребности клетки [10], благодаря чему они составляют динамическую сеть сигнальных органелл, играющих важную роль в метаболизме, пролиферации и выживании клеток [11].

Повреждение митохондрий может способствовать активизации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов программированной клеточной гибели, а нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждение эндоплазматического ретикулума, изменение генной активности, в т. ч. генов, отвечающих за глюконеогенез, транспорт глюкозы, с одновременным увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и нарушением в итоге углеводного и липидного обменов, могут способствовать прогрессированию патологий, вызывавших вторичную митохондриальную дисфункцию (МД).

Вместе с развитием учения о митохондриях и МД в настоящее время происходят разработка и изучение

лекарственных средств, способных восстанавливать нарушенный энергетический обмен клетки и увеличивать резистентность органов и всего организма к гипоксии. При МД происходит не только замедление митохондриального синтеза АТФ, но и нарушение обмена веществ в органелле в целом.

В связи с этим интерес к возможностям фармакологической коррекции нарушений энергетического обмена, сопряженных с гипоксией и энергодефицитом, постоянно растет [12, 13]. Поэтому целесообразность использования при МД антигипоксантов, препаратов прямо или опосредованно корригирующих энергетический обмен клетки, не вызывает сомнений [14]. Энерготропные препараты, повышающие продукцию АТФ и снижающие уровень лактат-ацидоза, способные вернуть процессы окисления в клетке на привычный аэробный путь, стали широко использоваться в протоколах лечения как первичной, так и вторичной МД в силу своей способности влиять на функцию митохондрий [14].

## ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛЬДОНИЯ

Механизм действия мельдония определяет его принадлежность к группе так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, которые обеспечивают защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний – активная молекула Милдроната®, имеющая химическую структуру, аналогичную аминокислоте, и известная как 3-(2,2,2-Триметилгидразиний) пропионата дигидрат – первоначально был синтезирован Латвийским институтом органического синтеза в 1970-х гг. как препарат с противоишемическим действием, который уже длительное время используется для лечения ишемии миокарда и головного мозга [15]. Клинические кардиопротективные эффекты достаточно хорошо изучены при хронической сердечной недостаточности (ХСН): отмечено позитивное влияние мельдония на течение ХСН при ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты проведенных клинических исследований доказали, что включение мельдония в комплексную терапию ХСН в дозе 1000 мг в сутки в течение 12 нед. способствовало снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса и систолический объем), улучшению

диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), улучшению самочувствия и качества жизни больных [16–21].

Мельдоний известен как лекарственный препарат, оказывающий негемодинамический антиишемический эффект. Доказана и востребована в клинической практике его антиангинальная активность [17, 22, 23].

Широко применяется мельдоний и в неврологической практике [24]. Выраженное нейропротекторное действие мельдония продемонстрировано при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта [25]. При хронической дисциркуляторной энцефалопатии препарат улучшает нейродинамические и регуляторные функции мозга [26], эффективен в коррекции когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста [27, 28]. Проведенные клинические исследования позволили позиционировать мельдоний (Милдронат®, АО ГРИНДЕКС) как препарат в составе комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии; подострых и хронических нарушений мозгового кровообращения (после инсульта, при цереброваскулярной недостаточности); умственном физическом перенапряжении (в т. ч. у спортсменов)<sup>1</sup>.

В проспективном, рандомизированном сравнительном исследовании пациентов с ХСН и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) мельдоний использовался в составе комплексной терапии в течение 12 нед. В дозе 1000 мг в сутки он способствовал статистически значимому регрессу выраженности воспаления, проявляющемуся в достоверном уменьшении уровня С-реактивного белка и улучшении показателей эластичности магистральных артерий в виде снижения скорости распространения пульсовой волны по сосудам как эластического, так и мышечного типов в сравнении с груп-

пой контроля, получающей только базисную терапию ХСН и ХОБЛ [29]. В этой же популяции пациентов отмечено влияние мельдония на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания [30]. Таким образом, мельдоний в клинике внутренних болезней можно рассматривать как наднозологический препарат, имеющий широкий спектр клинических эффектов [31]. Механизм действия мельдония и его кардиопротективные эффекты представлены на рис. 1, 2.

Ингибирование переносчика органических катионов / карнитина типа 2 (ОСТН2) мельдонием сопровождается снижением концентрации L-карнитина за счет уменьшения его транспорта в тканях и облегчения выведения с мочой. Снижение доступности L-карнитина снижает образование ацилкарнитинов карнитинпальмитоилтрансферазой-1 (СРТ1). Кроме того, мельдоний снижает образование триметиламина (ТМА) из L-карнитина кишечной микробиотой и способствует выведению триметиламин-N-оксида (ТМАО) – метаболита ТМА, образованного флавиносодержащими монооксигеназами (FMO). В целом снижение концентрации ацилкарнитинов и ТМАО определяет кардиопротекторный, антиатеросклеротический и антидиабетический эффекты мельдония [32].

Мельдоний ингибирует  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу – последний фермент биосинтеза карнитина и карнитинпальмитоилтрансферазу I – фермент внутренней мембраны митохондрий, который катализирует перенос ацильной группы от кофермента-A к карнитину. В результате транспорт длинноцепочечных ЖК из цитозоля в митохондрии снижается и перенаправляется в пероксисомы [33], где они метаболизируются в ацилкарнитины со средней и короткой цепью для дальнейшего окисления в митохондриях, что предотвращает накопление в митохондриях токсичных длинноцепочечных промежуточных продуктов [32] и снижает образование митохондриальных АФК, соотношение которых увеличивается с ростом длины цепи ЖК [34].

Катаболические промежуточные соединения и побочные продукты длинноцепочечных ЖК, как известно, способны замедлять скорость потока электронов в цепи [35]

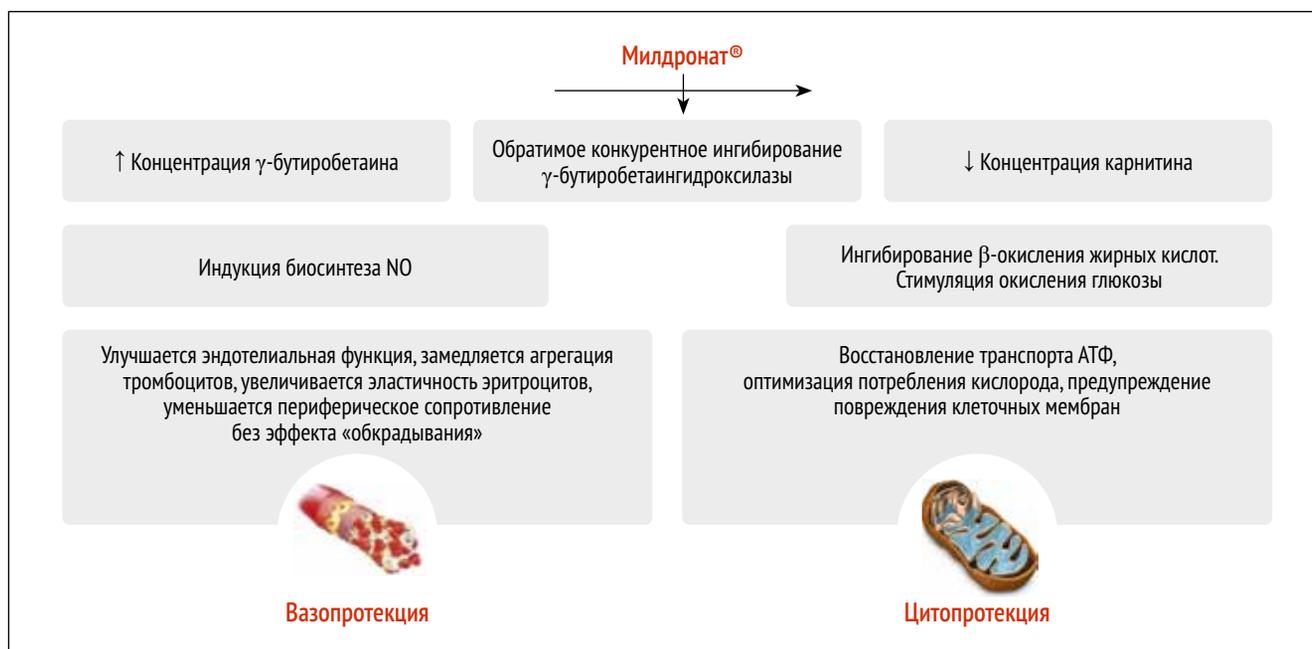
<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Милдронат®. Номер ЛС-001115 от 12.05.2011, П N016028/01 от 30.09.2009, П N016028/02 от 20.05.2009. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6aeafeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aeafeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=).

● **Рисунок 1.** Кардиопротекторные эффекты мельдония  
● **Figure 1.** Cardioprotective effects of meldonium



и нарушить поддержание митохондриального окислительно-восстановительного баланса и уменьшить образование АФК [35]. Таким образом, мельдоний снижает риск повреждения митохондрий, опосредованного метаболизмом длинноцепочечных ЖК, и смещает выработку энергии с окисления ЖК на гликолиз, требующий меньше кислорода, что более благоприятно в условиях ишемии. Мельдоний снижает концентрацию метгемоглобина и, следовательно, способствует большему транспорту O<sub>2</sub> эритроцитами. Структурное сходство мельдония

● **Рисунок 2.** Механизм действия мельдония  
 ● **Figure 2.** Mechanism of action of meldonium



с L-карнитином, вероятно, позволяет ему связываться с эритроцитами [36].

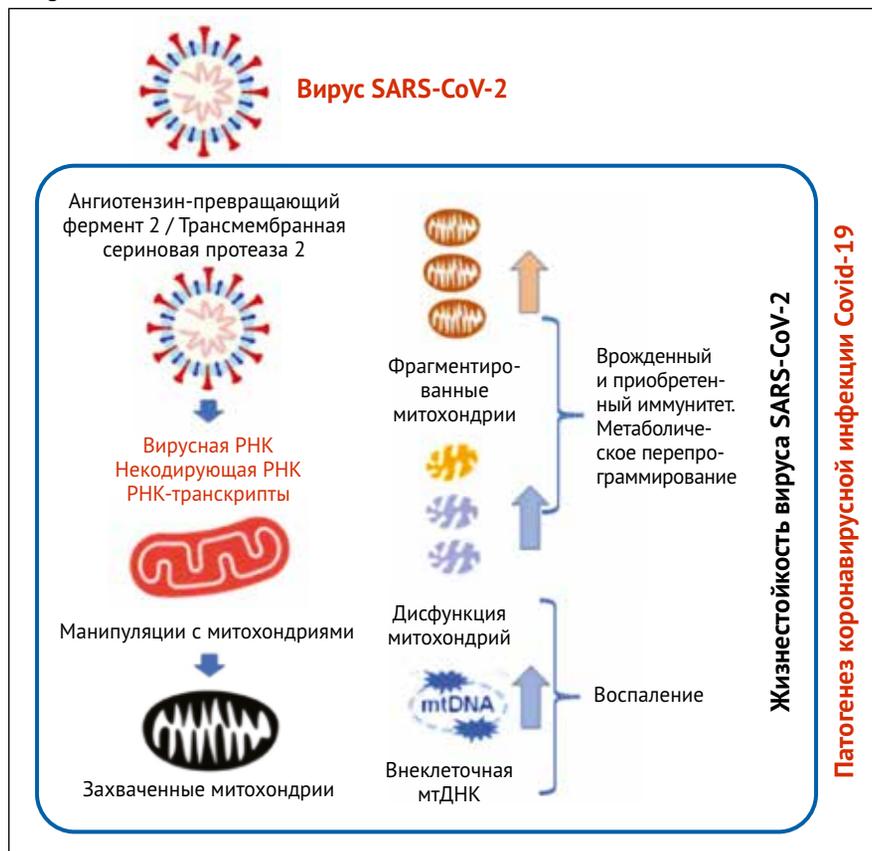
Сегодня появляются интересные клинические данные по эффективности использования мельдония в условиях коронавирусной инфекции. Так, в исследовании А.Л. Верткина и др. (2020) [37], целью которого стала оценка применения препарата Милдронат® как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью, отмечено статистически значимое сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, было отмечено достоверное снижение уровня С-реактивного белка и Д-димера к моменту выписки. Препарат применялся в следующем режиме: раствор для инъекций (0,5 г/5 мл) по 1 г в сутки внутривенно струйно в течение всей госпитализации с последующим переходом на амбулаторный пероральный прием капсул в дозе 500 мг 2 раза в сутки сроком до 2 нед. Через 3 мес. в группе препарата Милдронат® отмечались значительное улучшение качества жизни и уменьшение выраженности астенического синдрома по данным оценки шкал MFI-20 (субъективная шкала оценки астении), EQ-5D (европейский опросник качества жизни), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС (шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН). В работе Е.Ю. Эбзеевой и др. (2020) отмечен положительный эффект Милдроната при его назначении в качестве корректора постинфекционного (постковидного) астенического синдрома [38] внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

Недавние исследования продемонстрировали, что вирусные инфекции могут модулировать функции Мт, управлять энергетическим обменом клетки, перепрограммировать метаболические пути и использовать метаболиты для поддержания вирусных ниш в клетках [39, 40].

Не составляет исключения и вирус SARS-CoV-2: новые данные свидетельствуют о том, что он захватывает Мт иммунных клеток, реплицируясь в митохондриальных структурах, нарушает их функции, приводя к гибели клеток (рис. 3) [41].

В одном из последних обзоров P. Prasun (2021) [42] обсуждается не только важная патогенетическая роль митохондрий в патогенезе COVID-19 с учетом их роли во врожденном противовирусном иммунитете, а также в воспалении, но и делается попытка ответить на сложные вопросы. Например, почему прогноз столь неблагоприятен у людей с ожирением, метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа. SARS-CoV-2 может влиять на функцию Мт как прямо, так и косвенно. Он проникает в клетку-хозяина путем присоединения к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ2) с последующей интернализацией и истощением рецепторов АПФ2 [43], что сопровождается повышением уровня ангиотензина II, протромботического, вазоконстриктивного и провоспалительного пептидного гормона, который повышает уровни цитоплазматических и митохондриальных активных форм кислорода (АФК), вызывая окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [42]. Помимо этого косвенного эффекта, SARS-CoV-2 может напрямую манипулировать функцией митохондрий через свой вспомогательный белок Orf9b, который подавляет ответы интерферона I (IFN-I) путем связывания с TOM70 – митохондриальным белком внешней мембраны [44], что определяет иммунный защитный ответ против вирусной инфекции [45]. Кроме того, через подавление митофагии SARS-CoV-2 способствует тем самым накоплению поврежденных митохондрий, опосредуя воспаление и гибель клеток [42, 46], а высвобождение мтДНК в цитоплазму активирует мтДНК-индуцированную инфламмасому и подавляет врожденный и адаптивный иммунитет [42].

● **Рисунок 3.** Влияние вируса SARS-CoV-2 на митохондрии иммунных клеток  
 ● **Figure 3.** Effects of SARS-CoV-2 on mitochondria of immune cells



Примечание. Механизмы, участвующие в захвате вирусом SARS-CoV-2 митохондрий клетки-хозяина. Схематическое представление проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина с помощью ангиотензин-превращающего фермента карбокси-пептидазы 2 (ACE2), полиморфного белка, регулирующего функцию митохондрий. При попадании в клетки вирусная РНК и белки локализируются в митохондриях. Постинфекционные некодирующие РНК могут также регулировать белки клетки-хозяина (такие как USP30), участвующие в динамике митохондрий. По-видимому, вирус SARS-2-CoV-2 захватывает митохондрии клетки-хозяина, чтобы подавить ее иммунитет путем регулирования динамики и функций митохондрий, а также высвобождения мтДНК. Захват вирусом митохондрий может быть одним из основных механизмов, ведущих к инфицированию COVID-19.

Спайковый белок SARS-CoV-2 может связываться с Т-клеточными рецепторами (TCR), действуя как суперантиген и вызывая чрезмерную активацию адаптивной иммунной системы, что может привести к гипервоспалительному синдрому [47], истощению Т-клеток с последующим снижением окислительного фосфорилирования и потерей функции митохондрий, несмотря на усиление гликолиза [48].

Важно сказать, что отмеченные исследователями эффекты не случайны. Милдронат® также оказывает иммуномодулирующее влияние на уровне клеточного (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморального иммунитета (влияя на уровни IgM и IgA, IgG), циркулирующих комплексов, на процесс выработки интерферона и повышает противовирусный иммунный ответ [36, 49, 50]. Показано, что препарат является активным индуктором интерферона у мышей при одновременном введении с антигеном и проявляет защитный эффект против вируса гриппа при применении в соответствии с терапевтическими и профилактическими схемами [51]. При изучении иммуноадаъювантного действия Милдроната® при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной О.И. Кубарь и др. [52] пришли к выводу, что применение

Милдроната способствовало статистически значимому повышению эффективности вакцинопрофилактики и увеличению кратности прироста специфических противогриппозных антител.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая описанные выше механизмы реализации эффекта, использование мельдония в составе комплексной терапии в условиях коронавирусной инфекции и в постковидном периоде является патогенетически обоснованным с точки зрения его возможностей коррекции дисфункции Мт и открывает новые горизонты его использования в современных пандемических реалиях.

В инструкции по применению Милдроната® сказано, что при ИБС, ХСН в составе комплексной терапии препарат назначают внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 4–6 нед. При дисгормональной кардиомиопатии Милдронат® в составе комплексной терапии назначают внутрь по 500 мг в сутки курсом лечения 12 дней. При подострых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (после инсульта) после окончания курса инъекционной терапии препаратом Милдронат®

его продолжают принимать в составе комплексной терапии внутрь по 500 мг 1 раз в сутки, применяя всю дозу однократно или разделив ее на 2 приема, курс лечения – 4–6 нед. При сниженной работоспособности, умственном и физическом перенапряжении (в т. ч. у спортсменов) назначают внутрь по 500 мг 2 раза в сутки на 10–14 дней. При необходимости терапию повторяют через 2–3 нед. В связи с возможностью развития возбуждающего эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня и не позже 17:00 при приеме несколько раз в сутки<sup>2</sup>.

Важным аспектом будущих исследований по использованию мельдония в условиях пандемии коронавирусной инфекции является определение длительности применения и эффективной дозы препарата в сложной клинической ситуации.



Поступила / Received 01.09.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021  
 Принята в печать / Accepted 20.09.2021

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Милдронат®. Номер ЛС-001115 от 12.05.2011, П N016028/01 от 30.09.2009, П N016028/02 от 20.05.2009. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6aeafeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aeafeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=).

- Johannsen D.L., Ravussin E. The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):780–786. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.09.002>.
- Reddy P.H., Reddy T.P. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
- Ma Z.A., Zhao Z., Turk J. Mitochondrial Dysfunction and Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;7035538. <https://doi.org/10.1155/2012/7035538>.
- Limongelli G., Masarone D., DAlessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial Diseases and the Heart: An Overview of Molecular Basis, Diagnosis, Treatment and Clinical Course. *Future Cardiol.* 2012;8(1):71–88. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>.
- Joseph A.M., Ioanisse D.R., Baillot R.G., Hood D.A. Mitochondrial Dysregulation in the Pathogenesis of Diabetes: Potential for Mitochondrial Biogenesis-Mediated Interventions. *Exp Diabetes Res.* 2012;642038. <https://doi.org/10.1155/2012/642038>.
- Boland M.L., Chourasia A.H., Macleod K.F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00292>.
- Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L., Dong Z. Mitochondrial Dynamics: Regulatory Mechanisms and Emerging Role in Renal Pathophysiology. *Kidney Int.* 2013;83(4):568–581. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.441>.
- Lash L.H. Diverse Roles of Mitochondria in Renal Injury from Environmental Toxicants and Therapeutic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4172. <https://doi.org/10.3390/ijms22084172>.
- Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8312. <https://doi.org/10.3390/ijms22158312>.
- Bahat A., Gross A. Mitochondrial Plasticity in Cell Fate Regulation. *J Biol Chem.* 2019;294:13852–13865. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.0008>.
- Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A. Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* 2018;19(5):e45432. <https://doi.org/10.15252/embr.201745432>.
- Nicolson G.L. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas).* 2014;(4):35–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566449/>.
- Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol.* 2016;(3):122–137. <https://doi.org/10.1159/000446586>.
- Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
- Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005;11:151–168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>.
- Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал.* 2005;(6):62–66. Режим доступа: <https://russjcardiol.elepub.ru/jour/article/view/2344>.
- Dzerve V.A. Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients with Stable Angina Treated with Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України. Кардіоінвентаріологія.* 2012;(1):48–53. Режим доступа: <http://gero.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/1730/1/48-53.pdf>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рФох-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив.* 2014;86(1): 54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2017;57(4):58–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076299>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека.* 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хейгай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *Российский кардиологический журнал.* 2009;(2):54–58. Режим доступа: [https://russjcardiol.elepub.ru/jour/article/view/133878?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.elepub.ru/jour/article/view/133878?locale=ru_RU).
- Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *PMЖ.* 2009;(4):216–218. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Otsenka\\_vliyaniya\\_Kardionata\\_na\\_effektivnosty\\_antianginalnoy\\_terapii\\_i\\_funktsionalnoe\\_sostoyaniye\\_miokarda\\_u\\_bolnyh\\_IBS\\_v\\_sochetanii\\_s\\_arterialnoy\\_gipertenziey\\_associirovannoy\\_s\\_saharnym\\_diabetom\\_2\\_tipa/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Otsenka_vliyaniya_Kardionata_na_effektivnosty_antianginalnoy_terapii_i_funktsionalnoe_sostoyaniye_miokarda_u_bolnyh_IBS_v_sochetanii_s_arterialnoy_gipertenziey_associirovannoy_s_saharnym_diabetom_2_tipa/).
- Логина И.П., Калвиныш И.Я. *Милдронат в неврологии.* Рига; 2012. 56 с. Режим доступа: [https://white-medicine.com/files/pubfiles/\\_u1k1lpf.pdf](https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf.pdf).
- Фирсов А.А., Смирнов М.В. Эффективность цитопротекторной терапии при инсульте. *Архив внутренней медицины.* 2011;(2):39–43. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/30/0>.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека.* 2005;(13):99–104. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
- Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Чумачок Е.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2011;(4):919–915. Режим доступа: [https://russjcardiol.elepub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.elepub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru_RU).
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(5):33–38. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.
- Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В., Урлапова Е.И. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. *Терапия.* 2020;(5):94–101. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Влияние мельдония в составе базисной терапии на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2015;(1):74–78. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1460008050-vestnik-2015-1-2333.pdf>.
- Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020;(5):57–61. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2020/cm2020\\_5\\_cardio/meldoniy-kak-nadnozologicheskij-preparat/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2020/cm2020_5_cardio/meldoniy-kak-nadnozologicheskij-preparat/).
- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
- Porter C., Constantin-Teodosiu D., Constantin D., Leighton B., Poucher S.M., Greenhaff P.L. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent. *J. Physiol.* 2017;595(17):5765–5780. <https://doi.org/10.1113/JP274415>.
- Spejzer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1646):20130446. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>.
- Schonfeld P., Wojtczak L. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–954. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.
- Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug with Multiple Indications. *Pharmacologyonline.* 2006;(1):1–18. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/264885788\\_Mildronate\\_An\\_Antiischemic\\_drug\\_with\\_multiple\\_indications](https://www.researchgate.net/publication/264885788_Mildronate_An_Antiischemic_drug_with_multiple_indications).
- Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;(7):146–155. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
- Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры). *Медицинский алфавит.* 2020;(2):61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
- Li X., Wu K., Zeng S., Zhao F., Fan J., Li Z. et al. Viral Infection Modulates Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4260. <https://doi.org/10.3390/ijms22084260>.
- Nunn A.V.W., Guy G.W., Brysch W., Botchway S.W., Frasch W., Calabrese E.J., Bell J.D. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Health: Implications of Lifestyle and Ageing. *Immun Ageing.* 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>.
- Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in COVID-19 Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(2):C258–C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
- Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol.* 2021;40(6):713–719. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6453>.
- Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. Protective Role of ACE2 and Its Downregulation in SARS-CoV-2 Infection Leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic Implications. *Life Sci.* 2020;256:117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
- Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H. et al. SARS-CoV-2 or f9b Suppresses Type I Interferon Responses by Targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):998–1000. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8>.
- Stetson D.B., Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. *Immunology.* 2006;25(3):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>.
- Gassen N.C., Papias J., Bajaj T., Jackson E., Dethloff A., Lorenz R.C. et al. SARS-CoV-2-Mediated Dysregulation of Metabolism and Autophagy Uncovers Host-Targeting Antivirals. *Nat Commun.* 2021;12(3818). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24007-w>.
- Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Noval Rivas M., Paschold L., Willscher E. et al. Superantigenic Character of an Insert Unique to SARS-CoV-2 Spike Supported by Skewed TCR Repertoire in Patients with Hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(41):25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010721117>.
- Jiang S. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Is Linked to T-Cell Exhaustion. *Aging (Albany NY).* 2020;12(17):16665–16666. <https://doi.org/10.18632/age.103995>.

49. Gluzman V.N., Berenbein B.A., Kirmane R.E., Pervushina N.V., Shur A.A., Agranovskii V.B. Use of Mildronate in Therapy of Seroreistant Syphilis (Serologic and Immunologic Comparisons. *Antibiot Khimioter.* 1991;36(5):38–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1953172/>.
50. Nikolaeva I.A., Prokopenko L.G. Immunomodulating Action of Energizing Drugs During Dosed Fasting. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1998;(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819550/>.
51. Kremerman I.B., Priimiagi L.S., Kal'vinsh I.I.a., Lukevits E.I.a. Interferon-Inducing and Anti-Influenzal Properties of 3-(2,2,2-Trimethylhydrazine)Propionate in an Experiment. *Vopr Virusol.* 1987;32(5):576–579. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448958/>.
52. Кубарь О.И., Брянцева Е.А., Давыдова Т.В., Фургал С.М., Бубенева Т.В., Колтыгина Н.В. Клиническое изучение иммуноадьювантного действия милдроната при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия.* 1992;20.

## References

1. Johanssen D.L., Ravussin E. The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):780–786. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.09.002>.
2. Reddy P.H., Reddy T.P. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
3. Ma Z.A., Zhao Z., Turk I. Mitochondrial Dysfunction and Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;703538. <https://doi.org/10.1155/2012/703538>.
4. Limongelli G., Masarone D., DAlessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial Diseases and the Heart: An Overview of Molecular Basis, Diagnosis, Treatment and Clinical Course. *Future Cardiol.* 2012;8(1):71–88. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>.
5. Joseph A.M., Ioanisse D.R., Baillot R.G., Hood D.A. Mitochondrial Dysregulation in the Pathogenesis of Diabetes: Potential for Mitochondrial Biogenesis-Mediated Interventions. *Exp Diabetes Res.* 2012;642038. <https://doi.org/10.1155/2012/642038>.
6. Boland M.L., Chourasia A.H., Macleod K.F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00292>.
7. Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L., Dong Z. Mitochondrial Dynamics: Regulatory Mechanisms and Emerging Role in Renal Pathophysiology. *Kidney Int.* 2013;83(4):568–581. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.441>.
8. Lash L.H. Diverse Roles of Mitochondria in Renal Injury from Environmental Toxicants and Therapeutic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4172. <https://doi.org/10.3390/ijms22084172>.
9. Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8312. <https://doi.org/10.3390/ijms22158312>.
10. Bahat A., Gross A. Mitochondrial Plasticity in Cell Fate Regulation. *J Biol Chem.* 2019;294:13852–13865. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.00088>.
11. Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A. Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* 2018;19(5):e45432. <https://doi.org/10.15252/embr.201745432>.
12. Nicolson G.L. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas).* 2014;(4):35–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566449/>.
13. Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol.* 2016;(3):122–137. <https://doi.org/10.1159/000446586>.
14. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
15. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005;11:151–168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>.
16. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Mildronate in Complex Chronic Heart Failure Management among Patients in Early Post Infarction Period. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2005;(6):62–66. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/2344>.
17. Dzerve V.A. Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients with Stable Angina Treated with Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
18. Belovol A.N., Knyaz'kova I.I. Therapeutic Potential of Meldonium in Acute Coronary Syndrome. *Liky Ukrainy. Kardionevrolohiya = Medicines of Ukraine. Cardiology.* 2012;(1):48–53. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/1730/1/48-53.pdf>.
19. Statsenko M.Ye., Turkina S.V., Shilina N.N. The Role of pFOX Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Myocardial Ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.media-sfera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
20. Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of Short-Term Therapy with Meldonium in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4):58–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076299>.
21. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of Medical Correction of Secondary Mitochondrial Dysfunction in Patients with Coronary Heart Disease and Comorbid Pathology. *Farmateka.* 2017;(6):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34751>.
22. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector Mildronate in Correcting Myocardial Dysfunction among Stable Angina Patients after Coronary Revascularisation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2009;(2):54–58. (In Russ.) Available at: [https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/13378?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/13378?locale=ru_RU).
23. Kuznetsova A.V., Teplyakov A.T. Evaluation of the Effect of Cardionat on the Effectiveness of Antianginal Therapy and the Functional State of the Myocardium in Patients with Coronary Artery Disease in Combination with Arterial Hypertension Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *RMZh = RMJ.* 2009;(4):216–218. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ocenka\\_vliyaniya\\_Kardionata\\_na\\_effektivnosty\\_antianginalnoy\\_terapii\\_i\\_funktsionalnoye\\_sostoyaniye\\_miokarda\\_u\\_bolnykh\\_IBS\\_v\\_sochetanii\\_s\\_arterialnoy\\_gipertenziiy\\_associirovannoy\\_s\\_saharnym\\_diabetom\\_2\\_tipa/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ocenka_vliyaniya_Kardionata_na_effektivnosty_antianginalnoy_terapii_i_funktsionalnoye_sostoyaniye_miokarda_u_bolnykh_IBS_v_sochetanii_s_arterialnoy_gipertenziiy_associirovannoy_s_saharnym_diabetom_2_tipa/).
24. Loginina I.P., Kalvinsh I.Ya. Mildronate in Neurology. *Riga;* 2012. 56 p. (In Russ.) Available at: [https://white-medicine.com/files/pubfiles/\\_u1k1lpf.pdf](https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf.pdf).
25. Firsov A.A., Smirnov M.V. The effectiveness of cytoprotective therapy in stroke. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2011;(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/30/0>.
26. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in Ischemic Stroke: the Effectiveness of Mildronate. 2005;(13):99–104. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6266>.
27. Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Poletaeva L.V., Chumachok E.V. et al. Mildronate Potential for Correcting Cognitive Dysfunction in Elderly Patients with Arterial Hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2011;(4):919–915. (In Russ.) Available at: [https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru_RU).
28. Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Poletaeva L.V., Tsoma V.V. et al. Mildronate Effects on Cognitive Function in Elderly Patients with Arterial Hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(5):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.
29. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevianchenko M.V., Uralpova E.I. Effect of Meldonium on Arterial Stiffness and C-Reactive Protein Level in Complex Therapy of Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Terapiya = Therapy.* 2020;(5):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
30. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Shilina N.N. Influence of Meldonium as Part of Basic Therapy on Microcirculation Indices and Respiratory Function in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2015;(1):74–78. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1460008050-vestnik-2015-1-2333.pdf>.
31. Nedogoda S.V. Meldonium as a Suprenological Drug. *Consilium Medicum.* 2020;(5):57–61 (In Russ.) Available at: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020\\_5\\_cardio/meldoniya-kak-nadnozologicheskii-preparat/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020_5_cardio/meldoniya-kak-nadnozologicheskii-preparat/).
32. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Višķersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinš E. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
33. Porter C., Constantin-Teodosiu D., Constantin D., Leighton B., Poucher S.M., Greenhaff P.L. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent. *J. Physiol.* 2017;595(17):5765–5780. <https://doi.org/10.1113/jp274415>.
34. Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1646):20130446. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>.
35. Schonfeld P., Wojtczak L. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–954. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.
36. Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug with Multiple Indications. *Pharmacologyonline.* 2006;(1):1–18. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/264885788\\_Mildronate\\_An\\_Antiischemic\\_drug\\_with\\_multiple\\_indications](https://www.researchgate.net/publication/264885788_Mildronate_An_Antiischemic_drug_with_multiple_indications).
37. Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova Kh.M. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Terapiya = Therapy.* 2020;(7):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
38. Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V. Efficacy and Safety of Mildronate in Treatment of Postinfectious Asthenic Syndrome (Clinical Examples). *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2020;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
39. Li X., Wu K., Zeng S., Zhao F., Fan J., Li Z. et al. Viral Infection Modulates Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:24260. <https://doi.org/10.3390/ijms22084260>.

40. Nunn A.V.W., Guy G.W., Brysch W., Botchway S.W., Frasch W., Calabrese E.J., Bell J.D. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Health: Implications of Lifestyle and Ageing. *Immun Ageing*. 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>.
41. Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in COVID-19 Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(2):C258–C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
42. Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol*. 2021;40(6):713–719. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6453>.
43. Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. Protective Role of ACE2 and Its Downregulation in SARS-CoV-2 Infection Leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic Implications. *Life Sci*. 2020;256:117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
44. Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H. et al. SARS-CoV-2 or f9b Suppresses Type I Interferon Responses by Targeting TOM70. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(9):998–1000. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8>.
45. Stetson D.B., Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. *Immunology*. 2006;25(3):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>.
46. Gassen N.C., Papias J., Bajaj T., Jackson E., Dethloff F., Lorenz R.C. et al. SARS-CoV-2-Mediated Dysregulation of Metabolism and Autophagy Uncovers Host-Targeting Antivirals. *Nat Commun*. 2021;12(3818). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24007-w>.
47. Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Noval Rivas M., Paschold L., Willscher E. et al. Superantigenic Character of an Insert Unique to SARS-CoV-2 Spike Supported by Skewed TCR Repertoire in Patients with Hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;17(41):25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010722117>.
48. Jiang S. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Is Linked to T-Cell Exhaustion. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(17):16665–16666. <https://doi.org/10.18632/age.103995>.
49. Gluzman V.N., Berenbein B.A., Kirmane R.E., Pervushina N.V., Shur A.A., Agranovskii V.B. Use of Mildronate in Therapy of Seroresistant Syphilis (Serologic and Immunologic Comparisons). *Antibiot Khimioter*. 1991;36(5):38–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1953172/>.
50. Nikolaeva I.A., Prokopenko L.G. Immunomodulating Action of Energizing Drugs During Dosed Fasting. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1998;(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819550/>.
51. Kremerman I.B., Priimiagi L.S., Kal'vin'sh I.I., Lukevits E.I.a. Interferon-Inducing and Anti-Influenzal Properties of 3-(2,2,2-Trimethylhydrazine)Propionate in an Experiment. *Vopr Virusol*. 1987;32(5):576–579. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448958/>.
52. Kubar O.I., Bryantseva E.A., Davydova T.V., Furgal S.M., Bubeneva T.V., Koltygina N.V. Clinical Study of the Immunoadvant Effect of Mildronate When Vaccinated with an Inactivated Influenza Vaccine. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakoterapiya = Experimental and Clinical Pharmacotherapy*. 1992;20.

### Информация об авторах:

**Стаценко Михаил Евгеньевич**, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru

**Туркина Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com

**Лопушкова Юлия Евгеньевна**, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

### Information about the authors:

**Mikhail E. Statsenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru

**Svetlana V. Turkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com

**Yuliya E. Lopushkova**, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru