

# Метаболическая терапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

**В.С. Копылова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6334-720X>, [kopilova.veronika@yandex.ru](mailto:kopilova.veronika@yandex.ru)

**С.Е. Бороновский**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8038-0055>, [scihazard@yandex.ru](mailto:scihazard@yandex.ru)

**Л.П. Соколова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>, [lsocolova@yandex.ru](mailto:lsocolova@yandex.ru)

**Е.В. Машковцева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5899-5491>, [mashkovtseva@icmph.ru](mailto:mashkovtseva@icmph.ru)

**Я.Р. Нарциссов**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>, [yn\\_brg@icmph.org](mailto:yn_brg@icmph.org)

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5

## Резюме

На сегодняшний день сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания представляют серьезную угрозу для здоровья и качества жизни людей, приводят к снижению работоспособности, являются причиной инвалидизации и, нередко, смертельных исходов. Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями являются артериальная гипертензия, хроническая ишемия головного мозга и ишемическая болезнь сердца. Важный аспект их формирования – метаболические нарушения, которые вызывают нарастание окислительного стресса, повреждающего стенки сосудов, клетки и ткани организма, а также затрагивают процессы образования энергии в клетках. Глутатион является мощным антиоксидантом, который защищает клеточные структуры от повреждения свободными радикалами, способствуя снижению уровня окислительного стресса. Элтацин оказывает корректирующее действие на указанные патологические процессы, повышая антиоксидантную защиту организма путем увеличения эффективности глутатион-зависимых механизмов регуляции клеточного редокс-статуса. В результате комплексного воздействия на метаболические процессы в ткани Элтацин обладает не только антиоксидантным, но и нейро- и цитопротективным, а также вегетотропным действием. Препарат оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это выражается в нормализации кровотока в сердечной мышце, а также головном мозге. Включение Элтацина в терапию пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводит к усилению антиангинального и гипотензивного действия терапии. Применение препарата в комбинированных схемах лечения способствует улучшению структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, что является ключевым фактором поддержания нормальной работы сердца. Повышение толерантности к физической нагрузке позволяет пациентам вести более активный образ жизни, что благоприятно сказывается на их общем состоянии и качестве жизни. Кроме того, доказана вегетотропная эффективность Элтацина, которая в том числе продемонстрирована в его метеопротективном действии, уменьшающем влияние погодных факторов на гемодинамику метеозависимых пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Таким образом, Элтацин не только улучшает состояние пациентов и повышает эффективность традиционной терапии, но и оказывает дополнительную защиту от негативных влияний окружающей среды.

**Ключевые слова:** метеопротектор, глутатион, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, антиоксидантная защита

**Для цитирования:** Копылова ВС, Бороновский СЕ, Соколова ЛП, Машковцева ЕВ, Нарциссов ЯР. Метаболическая терапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет.* 2024;18(13):46–55. <https://doi.org/10.21518/ms2024-298>.

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

## Metabolic therapy in the treatment of cardiovascular diseases

**Veronika S. Kopylova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6334-720X>, [kopilova.veronika@yandex.ru](mailto:kopilova.veronika@yandex.ru)

**Stanislav E. Boronovskiy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8038-0055>, [scihazard@yandex.ru](mailto:scihazard@yandex.ru)

**Lyubov P. Sokolova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>, [lsocolova@yandex.ru](mailto:lsocolova@yandex.ru)

**Elena V. Mashkovtseva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5899-5491>, [mashkovtseva@icmph.ru](mailto:mashkovtseva@icmph.ru)

**Yaroslav R. Nartsissov**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>, [yn\\_brg@icmph.org](mailto:yn_brg@icmph.org)

<sup>1</sup> Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6<sup>th</sup> Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany

**Abstract**

Today, cardio- and cerebrovascular diseases pose a severe threat to human health and life quality, leading to reduced working capacity, disability and, often, death. The most common cardiovascular diseases are arterial hypertension, chronic cerebral ischemia and ischemic heart disease. Metabolic disorders that cause oxidative stress growth, vessel wall damage, and injury of body cells and tissues, as well as affect energy formation processes are the key aspects of their formation. Glutathione is a powerful antioxidant that protects cell structures from damage by free radicals, helping to reduce oxidative stress. Eltacin has a corrective effect on these pathological processes, rising the antioxidant protection of the body by increasing the efficiency of glutathione-dependent mechanisms of cell redox regulation. As a result of the complex impact on metabolic processes in the tissue, Eltacin has not only antioxidant, but also neuro- and cytoprotective and vegetotropic effects. The drug has a positive effect on the hemodynamic performance of patients with cardiovascular diseases, which is expressed in blood flow normalization in the heart as well as in the brain. The inclusion of Eltacin in traditional therapy for cardiovascular diseases patients leads to an increase in the antianginal and hypotensive effects. Its use in combined treatment regimens contributes to structural and functional state improvement of the myocardium of the left ventricle, which is a key factor for maintaining normal heart functioning. Increased physical activity tolerance allows patients to lead a more active lifestyle, which has a beneficial effect on their overall condition and life quality. In addition, the vegetotropic effectiveness of Eltacin has been proven. It results in meteoroprotective effect, which reduces weather factors influence on the hemodynamics of weather-dependent patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. Thus, Eltacin not only improves the condition of patients and increases traditional therapy effectiveness, but also provides additional protection from adverse environmental influence.

**Keywords:** meteoroprotector, glutathione, ischemic heart disease, chronic heart failure, antioxidant protection

**For citation:** Kopylova VS, Boronovskiy SE, Sokolova LP, Mashkovtseva EV, Nartsissov YaR. Metabolic therapy in the treatment of cardiovascular diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-298>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Патологии сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) и артериальная гипертензия (АГ) занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах мира [1–3]. При этом Россия является одной из стран с наиболее высокими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Следствием ИБС и АГ может являться хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а при ХИМ развивается дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистое когнитивное снижение, симптомы которых обусловлены неадекватной перфузией тканей в покое или при нагрузке [5, 6]. В России распространенность ХСН составляет 8–8,5% [7].

При ИБС и ХИМ нарастающее сужение просвета коронарных артерий запускает ряд патологических изменений, завершающихся гибелью кардиомиоцитов [8] и клеток головного мозга. Последующее восстановление кровотока способствует чрезмерной выработке активных форм кислорода (АФК), нарушая тем самым антиоксидантный статус клетки [9]. Окислительный стресс в конечном счете приводит к перекисному окислению липидов (ПОЛ), модификации белков, изменениям структуры ДНК, активации различных стресс-индуцированных факторов транскрипции и выработке про- и противовоспалительных цитокинов [10].

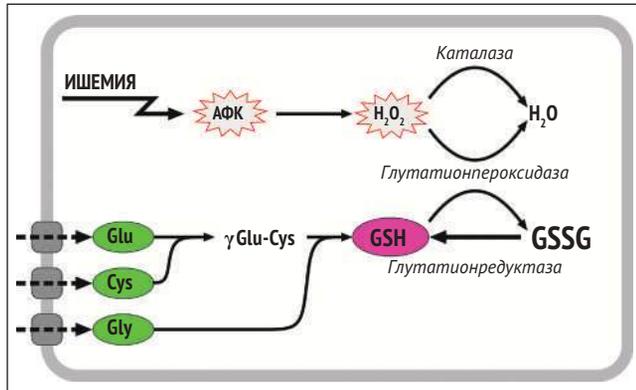
Ранее было показано, что многие естественные метаболиты, такие как аминокислоты, карбоновые кислоты и витамины, обладают широким спектром регуляторного действия на молекулярном уровне, обеспечивая тем самым основу для создания лекарственных препаратов, корректирующих патологические нарушения биохимических реакций на уровне клеток и тканей [11–14].

В организме человека одним из ключевых компонентов системы антиоксидантной защиты является глутатион (GSH – восстановленная форма, GSSG – окисленная форма), представляющий собой трипептид L-γ-глутамил-L-цистеинил-глицин (рис. 1). Эта молекула играет важнейшую роль в функционировании клеток, участвуя в поддержании окислительно-восстановительного потенциала, а также являясь партнером по реакции детоксикации ксенобиотиков и кофактором в реакциях изомеризации [15]. Восстановленный глутатион реализует свои функции, взаимодействуя напрямую с АФК / активными формами азота либо посредством глутатион-зависимых ферментов, таких как, например, глутатионпероксидаза и глутатион S-трансфераза [16]. Изменение внутриклеточной концентрации глутатиона является важным фактором развития многих патологических состояний человека, сопровождающихся вариабельностью редокс-статуса в клетках [17, 18]. В частности, снижение уровня GSH в плазме и эритроцитах наблюдается при ССЗ [19, 20]. При этом степень дефицита глутатиона у пациентов с ИБС коррелирует с тяжестью дисфункции левого желудочка, а также с функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association) [21].

В связи с этим значительный практический интерес представляют исследования лекарственных препаратов, способствующих поддержанию оптимального уровня внутриклеточного пула глутатиона. Было установлено, что при приеме внутрь GSH метаболизируется γ-глутамил-транспептидазой печени и желудочно-кишечного тракта, что существенно снижает эффективность его применения в качестве лекарственного средства в таком виде [22]. Так, согласно ряду исследований, пероральный прием GSH не оказывает влияния на его уровень в клетках, особенно в эритроцитах [23]. Одним из способов обойти метаболизм первого прохождения через печень является сублингвальный метод приема GSH [24].

● **Рисунок 1.** Механизм антиоксидантного действия глутатиона: синтез, восстановление и нейтрализация активных форм кислорода

● **Figure 1.** The mechanism of the glutathione antioxidant action: synthesis, reduction and neutralization of reactive oxygen species



Gly – глицин; Cys – цистеин; Glu – глутаминовая кислота; γGlu-Cys – γ-глутамилцистеин; GSH – восстановленная форма глутатиона; GSSG – окисленная форма глутатиона; АФК – активные формы кислорода.

Кроме того, использование предшественников GSH является действенным способом увеличения его концентрации [25]. Одним из таких препаратов является Элтацин (ООО «МНПК «БИОТИКИ», Россия), который представляет собой композицию из трех необходимых для синтеза глутатиона аминокислот – глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина (по 70 мг каждой), таблетки сублингвальные. Во многих исследованиях было доказано, что включение Элтацина в терапию способствует улучшению состояния пациентов при таких заболеваниях, как ИБС [26], ХСН [27], АГ [28], а также бронхиальная астма [29]. Показано, что Элтацин увеличивает эффективность глутатион-зависимой системы антиоксидантной защиты, предотвращающей разрушительное воздействие окислительного стресса на организм человека. Благодаря этому Элтацин обладает антиангинальным, гипотензивным, кардиопротективным действием, повышает сократительную способность миокарда, а также толерантность к физическим нагрузкам. Кроме того, широко изучалось адаптогенное, метеопротективное (вегетотропное) действие препарата, которое также обусловлено его антиоксидантным эффектом [30–32]. В целом Элтацин не только улучшает состояние пациентов с ССЗ, но и способствует восстановлению и поддержанию функционального состояния клеток.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТАЦИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В одной из первых работ по изучению эффективности включения Элтацина в комплексную терапию больных ИБС проводилась оценка динамики клинических и гемодинамических показателей под влиянием данного препарата [33]. Было обследовано 60 больных ИБС со стабильной стенокардией II–III ФК, проходивших лечение в Городской клинической больнице №60 г. Москвы, 15 из которых в течение 20 дней получали только традиционную терапию (ТТ) антиангинальными препаратами, 15 – дополнительно

Предуктал (Servier, Франция) в дозе 20 мг 3 раза в сутки, а 30 – также Элтацин по 1 таб. 3 раза в день. По результатам проведенной электрокардиографии, эхокардиографии и суточного мониторирования электрокардиографии по Холтеру были обнаружены преимущества добавления Элтацина к ТТ, выражающиеся в уменьшении суточного количества приступов болевой и безболевой ишемии миокарда, количества эпизодов снижения и элевации сегмента ST, минутного объема сердца и сердечного индекса. В свою очередь, антиангинальный эффект препарата проявлялся в виде сокращения суточного числа приступов стенокардии с  $5,3 \pm 0,4$  до  $1,3 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ), а также снижения количества принимаемых за сутки таблеток нитроглицерина с  $2,6 \pm 0,4$  до  $0,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). При этом изменение данных показателей существенно превосходит соответствующие значения для ТТ.

При включении Предуктала в терапию отмечался значительный антиангинальный и гемодинамический эффект. Однако в дальнейшем при оценке биохимических показателей было установлено, что Элтацин, в отличие от Предуктала, также способствует повышению изначально сниженной активности антиоксидантной системы (АОС) и уменьшению ПОЛ [34]. В рамках данного исследования степень оксидативного стресса определяли по уровню в эритроцитах каталазы (CAT), супероксиддисмутазы (SOD), малонового диальдегида (MDA), который является конечным продуктом свободнорадикального окисления липидов, а также глутатион-зависимых ферментов – глутатионпероксидазы (GPX), глутатион S-трансферазы (GST) и глутатионредуктазы (GR).

Динамика показателей АОС в трех группах терапии представлена в табл. 1 в виде  $\Delta \pm SD$  (%) для каждого наблюдаемого показателя P, где

$$\Delta = \frac{P_{\text{после}} - P_{\text{до}}}{P_{\text{до}}} \cdot 100\%$$

относительное изменение, а SD – стандартное отклонение. Как видно из представленных данных, включение Предуктала вызывало резкое несбалансированное повышение SOD, тогда как уровень глутатиона, каталазы и глутатионредуктазы падал ниже наблюдаемых до лечения значений, а уровень глутатионпероксидазы практически не изменялся, что в совокупности может быть вызвано накоплением H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в клетке. Напротив, активность системы антиоксидантной защиты существенно повышалась у пациентов, получавших терапию с Элтацином, о чем свидетельствует положительная динамика всех исследованных показателей. Вместе с тем добавление к ТТ Элтацина способствует снижению частоты сердечных сокращений, а также систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), причем как в покое, так и при бимануальной изометрической нагрузке. При этом после проведенного курса лечения продолжительность нагрузки увеличилась на 57%, а время восстановления после нее уменьшилось на 38%.

Стоит отметить, что применение Предуктала в сочетании с Элтацином на фоне базисной терапии позволяет

● **Таблица 1.** Динамика показателей антиоксидантной системы в эритроцитах пациентов с ишемической болезнью сердца под влиянием трех вариантов лечения: традиционной терапии, комплексного лечения с Предукталом, Элтацином,  $\Delta \pm SD$ , % (адаптировано из [34])

● **Table 1.** Dynamics of antioxidant system indicators in erythrocytes of patients with ischemic heart disease under the influence of three treatment types: traditional therapy, complex treatment with Preductal, Eltacin,  $\Delta \pm SD$ , % (adapted from [34])

Показатель	ТТ (n = 15)	ТТ + Предуктал (n = 15)	ТТ + Элтацин (n = 30)
GSH, мкмоль/г Hb	40 ± 23*	-29 ± 16	80 ± 27**
MDA, нмоль/г Hb	7 ± 9	-10 ± 8	-40 ± 7*
GPX, мкмоль/мин/г Hb	19 ± 12*	2 ± 15	24 ± 16*
GST, мкмоль/мин/г Hb	24 ± 16	0 ± 14	167 ± 26***
GR, мкмоль/мин/г Hb	8 ± 14	-4 ± 12	49 ± 18*
CAT, ммоль/мин/г Hb	6 ± 14	-27 ± 13*	60 ± 18**
SOD, ед/г Hb	-9 ± 8	260 ± 17***	223 ± 15***

Примечание. ТТ – традиционная терапия; Hb – гемоглобин; GSH – глутатион; MDA – малоновый диальдегид; GPX – глутатионпероксидаза; GST – глутатион S-трансфераза; GR – глутатионредуктаза; CAT – каталаза; SOD – супероксиддисмутаза.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,01.

\*\*\* p < 0,001, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

существенно понизить уровень окислительного стресса благодаря активации глутатион-зависимой регуляции АОС [26]. Так, например, включение в лечение Элтацина предотвращает супрессию CAT и GR, развивающуюся под действием Предуктала. Таким образом, использование Элтацина оказывает корректирующее действие на активность АОС и процессы ПОЛ, что может быть особенно актуально для больных ИБС пожилого возраста в связи с возрастными нарушениями механизмов клеточной антиоксидантной защиты. При этом, помимо выраженного антиангинального эффекта, Элтацин обладает способностью положительно воздействовать на клеточный метаболизм, тем самым влияя на механизм распространения ишемического повреждения, а не только устраняя его симптомы.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Что касается лечения ХСН, то выполненные исследования убедительно подтверждают обоснованность включения Элтацина в терапию больных хроническими заболеваниями сердца [27, 35]. В частности, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ХСН, принимавших Элтацин, наблюдалась положительная динамика линейных и объемных показателей левого желудочка (табл. 2) [27]. Уменьшение значений данных параметров способствовало увеличению ударного объема и функции выброса, что свидетельствует о повышении сократительной способности миокарда. Добавление к ТТ Элтацина, в отличие от плацебо, приводило к достоверному уменьшению уровня общего холестерина и триглицеридов

● **Таблица 2.** Сравнительная динамика исследуемых клинических показателей и данных эхокардиографии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших на фоне традиционной терапии Элтацин и плацебо,  $\Delta \pm SD$ , % (адаптировано из [27])

● **Table 2.** Comparative dynamics of echocardiography data and clinical indicators under study of patients with chronic heart failure, treated with traditional therapy with addition of Eltacin and placebo,  $\Delta \pm SD$ , % (adapted from [27])

Показатель	ТТ + плацебо (n = 67)	ТТ + Элтацин (n = 89)
ОХС, ммоль/л	-3 ± 4	-8 ± 5***
ТГ, ммоль/л	-5 ± 7	-22 ± 7***
6МТХ, м	29 ± 13***	60 ± 14***
КДР, мм	0 ± 2	-2 ± 3**
КСР, мм	0 ± 4	-3 ± 5***
УО, мл	0 ± 4	5 ± 5**
ФВ, %	0 ± 5	6 ± 5***
КДО, мм	-1 ± 5	-4 ± 7***
КСО, мм	0 ± 9	-6 ± 11***
УПЗР, %	-1 ± 6	6 ± 7***

Примечание. ТТ – традиционная терапия; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УПЗР – укорочение передне-заднего размера левого желудочка.

\*\* p < 0,01.

\*\*\* p < 0,001, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

(табл. 2). Также в этой группе отмечалось более значимое снижение ФК сердечной недостаточности и повышение толерантности к физической нагрузке, выражающееся в увеличении дистанции 6-минутной ходьбы.

Поскольку в патогенезе ХСН одну из ключевых ролей играет окислительный стресс, вызванный повышенной генерацией проокислителей [36], интересным представляется изучение эффективности применения Элтацина у больных ХСН в качестве антиоксидантного средства. В связи с этим проводился анализ показателей АОС у пациентов, страдающих ХСН II–III ФК по классификации NYHA [35]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в четырех лечебных учреждениях г. Москвы, 104 пациента в течение 3 нед. получали Элтацин по 1 таб. 3 раза в день на фоне ТТ (ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), бета-адреноблокаторы, нитраты, антиагреганты и (или) диуретики), а 52 пациента в дополнение к ТТ – плацебо к Элтацину. Оценка влияния ТТ в сочетании с Элтацином свидетельствует о положительной динамике параметров ПОЛ и АОС, тогда как терапия с плацебо не оказывает существенного влияния на исследуемые показатели (табл. 3). Так, например, достоверное снижение концентрации MDA при приеме Элтацина свидетельствует об уменьшении уровня оксидантов в крови, что в совокупности с существенным увеличением всех исследуемых показателей АОС позволяет сделать вывод о нормализующем влиянии Элтацина на баланс в системе «оксиданты – антиоксиданты».

● **Таблица 3.** Динамика показателей антиоксидантной системы в эритроцитах пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием традиционной терапии с включением Элтацина или плацебо,  $\Delta \pm SD$ , % (адаптировано из [35])

● **Table 3.** Dynamics of antioxidant system indicators in erythrocytes of patients with chronic heart failure under the influence of traditional therapy with addition of Eltacin or placebo,  $\Delta \pm SD$ , % (adapted from [35])

Показатель	ТТ + плацебо (n = 52)	ТТ + Элтацин (n = 104)
GSH, мкмоль/г Hb	2 ± 7	72 ± 19***
MDA, нмоль/г Hb	-3 ± 3	-32 ± 3***
GPX, мкмоль/мин/г Hb	8 ± 7	57 ± 19***
GR, мкмоль/мин/г Hb	-5 ± 6	46 ± 17***
CAT, ммоль/мин/г Hb	5 ± 6	46 ± 29***
SOD, ед/г Hb	4 ± 6	50 ± 6***

Примечание. ТТ – традиционная терапия; Hb – гемоглобин; GSH – глутатион; MDA – малоновый диальдегид; GPX – глутатионпероксидаза; GR – глутатионредуктаза; CAT – каталаза; SOD – супероксиддисмутаза.

\*\*\* p < 0,001, где p – уровень значимости различий с исходным показателем.

Наряду с вышеперечисленным, важным показателем эффективности лечения Элтацином является отмечаемое самими пациентами с ХСН улучшение качества жизни [37]. Так, количество баллов по Миннесотскому опроснику у обследуемых, принимавших Элтацин, уменьшилось с  $46 \pm 5$  до  $33 \pm 4$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе плацебо достоверно не изменилось. Стоит отметить, что данный опросник является одним из наиболее широко используемых инструментов для оценки качества жизни пациентов с ХСН, позволяющих определить, насколько имеющееся заболевание ограничивает пациента в различных аспектах его жизни [38, 39].

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что включение Элтацина в стандартную терапию пациентов с ХСН является обоснованным, поскольку данный препарат оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели и параметры клеточного редокс-статуса, способствует коррекции морфофункциональных нарушений миокарда, а также улучшает качество жизни пациентов.

### МЕТЕОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭЛТАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Несмотря на достигнутые успехи в лечении АГ, эффективность ее фармакотерапии зачастую является недостаточной, поскольку снизить повышенное АД до целевого уровня удается не во всех случаях [40]. Одной из причин неэффективности гипотензивной терапии является нарушение функционирования вегетативной нервной системы по поддержанию внутреннего гомеостаза организма, что проявляется в том числе метео- и магнитозависимостью (чувствительность к изменению погодных условий). Согласно многочисленным исследованиям, потенциальное влияние погодных факторов чаще всего проявляется в динамике

именно ССЗ, приводя к увеличению общей смертности и количества госпитализаций по поводу таких заболеваний, как ИБС, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, декомпенсация цереброваскулярных заболеваний и др. [41, 42]. Геомагнитные бури, в частности, могут вызывать резкое повышение АД, тахикардию и гипертонические кризы, оказывать угнетающее действие на барорецепторный рефлекс и вариабельность сердечного ритма, а также приводить к возрастанию симптомов ишемии миокарда [43, 44]. Стоит отметить, что около 65–75% пациентов с ССЗ чувствительны к изменениям погодных условий [45].

В связи с этим особый интерес представляет поиск путей фармакологической коррекции метеопатических реакций, в частности, у пациентов с АГ и ИБС. Учитывая доказанную эффективность Элтацина в терапии ССЗ, применение данного препарата является одним из возможных способов уменьшить влияние метеофакторов на гемодинамические показатели. Антиоксидантные и цитопротекторные свойства Элтацина могут лежать в основе вегетотропного, адаптогенного действия препарата, которое широко изучалось в ряде работ. Так, например, проводилась оценка влияния погодных факторов, включающих температуру, атмосферное давление, относительную влажность, точку росы, облачность, направление и скорость ветра, а также магнитную активность на состояние сердечно-сосудистой системы, и эффективность их коррекции [28, 46]. В рамках исследования у пациентов, страдающих АГ II–III стадии в сочетании с ИБС, определяли показатели САД, ДАД, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) в утренние и вечерние часы на фоне приема как ТТ (нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, диуретики, антиагреганты), так и ТТ в сочетании с другими препаратами: Элтацин, Мелаксен (Unipharm, Inc., США), Мебикар (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия). Было показано, что у пациентов с АГ и ИБС применение как Элтацина по 1 таб. 3 раза в день, так и Мелаксена в дозе 3–6 мг 1 раз в 22 ч в дополнение к ТТ позволяет существенно сократить число корреляционных связей между погодными факторами и показателями гемодинамики, такими как ЧСС, САД и ДАД [46]. В свою очередь, проведенное комплексное лечение с включением Мебикара в дозе 0,3 г 3 раза в день не приводило к уменьшению числа корреляций. Помимо этого, у больных АГ и ИБС изучалась динамика клинической симптоматики по данным дневников пациентов [28]. В ходе исследования оценивалась частота и продолжительность приступов головной боли и приступов стенокардии, количество нитратов, необходимых для купирования ангинозного приступа, а также толерантность пациента к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы в соответствии со стандартными протоколами. В табл. 4 показана динамика основных клинических показателей на фоне приема четырех вариантов лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном терапевтическом эффекте, достигнутом при добавлении к ТТ Элтацина, поскольку его применение позволило существенно снизить количество и продолжительность ангинозных болей, а также количество таблеток

нитроглицерина, необходимых для купирования ангинозного приступа. Проведенное лечение с включением Мебикара также оказывало аналогичное положительное влияние на эти клинические показатели. Однако, как отмечалось ранее, пациенты с АГ и ИБС, получающие ТТ + Мебикар, остаются подвержены влиянию многих погодных факторов. Что касается стойкого клинического эффекта, то включение Элтацина позволило сократить время его наступления с  $6,3 \pm 0,9$  до  $4,9 \pm 0,9$  суток по сравнению с применением только ТТ. Таким образом, улучшение динамики клинической симптоматики пациентов, получавших Элтацин на фоне ТТ, может быть связано с его метеопротективным (вегетотропным) действием, поскольку

● **Таблица 4.** Динамика основных клинических показателей пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне четырех вариантов лечения: традиционной терапии, комплексного лечения с Мелаксеном, Мебикаром, Элтацином,  $\Delta \pm SD$ , % (адаптировано из [28])

● **Table 4.** Key clinical indicators dynamics of patients with hypertension and ischemic heart disease on the background of four treatment types: traditional therapy, complex treatment with Melaxen, Mebicar, Eltacin,  $\Delta \pm SD$ , % (adapted from [28])

Показатель	ТТ (n = 14)	ТТ + Мелаксен (n = 17)	ТТ + Мебикар (n = 16)	ТТ + Элтацин (n = 17)
ГБ в сутки	$-55 \pm 25^*$	$-85 \pm 9^{**}$	$-80 \pm 9^*$	$-81 \pm 14^*$
ПГБ в сутки, мин	$-70 \pm 19^*$	$-86 \pm 9^{**}$	$-79 \pm 13^*$	$-81 \pm 13^*$
КАБ в сутки	$-69 \pm 18^*$	$-67 \pm 22^*$	$-89 \pm 10^*$	$-90 \pm 10^*$
ПАБ, мин	$-79 \pm 13^*$	$-90 \pm 6^*$	$-88 \pm 10^*$	$-94 \pm 4^*$
КТН в сутки, шт.	$-56 \pm 30^*$	$-80 \pm 20^*$	$-93 \pm 7^*$	$-94 \pm 7^*$
6МТХ, м	$8 \pm 9^*$	$8 \pm 3^{**}$	$10 \pm 6^{**}$	$8 \pm 4^{**}$

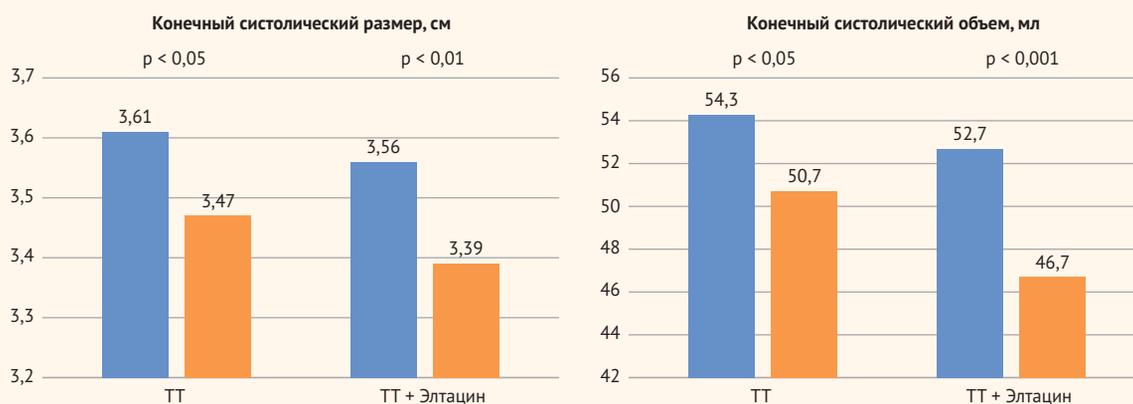
Примечание. ТТ – традиционная терапия; ГБ – частота головных болей; ПГБ – продолжительность головной боли; КАБ – количество ангинозных болей; ПАБ – продолжительность ангинозных болей; КТН – количество таблеток нитроглицерина; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ , где  $p$  – уровень значимости различий с исходным показателем.

● **Рисунок 2.** Динамика показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, в группах, получавших традиционную терапию или комплексное лечение с Элтацином (адаптировано из [30])

● **Figure 2.** Dynamics of structural and functional state indicators of the left ventricle myocardium of patients with hypertension and ischemic heart disease, in groups receiving traditional therapy or complex treatment with Eltacin (adapted from [30])



А – конечный систолический размер, см; В – конечный систолический объем, мл.

при его применении, как уже было сказано, наблюдалось уменьшение влияния погодных факторов на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и ИБС.

Кроме того, были обследованы две рандомизированные группы пациентов, страдающих АГ II–III степени в сочетании с ИБС, для изучения эффективности влияния Элтацина на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка и скорость мозгового кровотока с учетом воздействия метеорологических и геомагнитных факторов [30]. Первая группа (38 чел.) получала ТТ, а вторая (35 чел.) на фоне ТТ принимала Элтацин по 1 таб. 3 раза в день в течение 3 нед. Всем пациентам исходно и после окончания курса лечения была проведена эхокардиография и транскраниальная доплерография, затем полученные данные подвергались корреляционному анализу с метеорологическими факторами. Сравнение показателей эхокардиографии, снятых при поступлении и после проведенного курса лечения с включением Элтацина, выявило улучшение структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, поскольку наблюдалось уменьшение конечного систолического размера и конечного систолического объема по сравнению с ТТ (рис. 2).

Кроме того, у пациентов второй группы уменьшился минутный объем сердца и сердечный выброс, а фракция выброса левого желудочка, являющаяся основным показателем его сократительной способности, увеличилась с  $57,3 \pm 0,8$  до  $59,3 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,04$ ). Включение Элтацина в терапию способствовало увеличению исходно сниженных скоростных показателей правой средней мозговой артерии, таких как пиковая систолическая ( $V_{ps}$ ) и максимальная конечная диастолическая ( $V_{ed}$ ) скорость кровотока, а также усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMAX). В свою очередь, корреляционный анализ полученных данных и метеорологических факторов установил уменьшение влияния погоды на показатели эхокардиографии и транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга.

Одним из основных метеофакторов, влияющих на показатели АД, как у здоровых людей [47], так и у пациентов с АГ [48], является атмосферное давление, резкие

колебания которого у пациентов с АГ приводят к ускользанию гипотензивного эффекта лечения. В связи с этим было изучено влияние атмосферного давления на показатели гемодинамики пациентов с АГ на фоне ТТ, а также с включением Элтацина [31]. В рамках суточного мониторинга АД (СМАД) определялись показатели САД, ДАД, среднего АД, пульсового АД, двойного произведения, а также ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление к ТТ Элтацина способствовало достоверной положительной динамике большинства показателей СМАД, что выражается в более эффективном снижении суточных показателей ЧСС, ДАД, пульсового АД, а также двойного произведения. Помимо этого, число корреляционных связей между атмосферным давлением и данными СМАД сократилось с 8 до 3 на фоне приема Элтацина, тогда как после ТТ пациенты оказались более подвержены влиянию колебаний атмосферного давления.

В дальнейшем было показано, что включение в терапию Элтацина приводит к снижению как дневных, так и ночных показателей АД, что не наблюдается при применении только ТТ [32]. Так, например, дневные и ночные значения САД уменьшились с  $162 \pm 2$  до  $152 \pm 2$  мм рт. ст. и с  $149 \pm 2$  до  $141 \pm 3$  ( $p < 0,002$ ) мм рт. ст. соответственно, а дневные и ночные значения ДАД – с  $100 \pm 2$  до  $94 \pm 2$  мм рт. ст. ( $p < 0,007$ ) и с  $92 \pm 1$  до  $88 \pm 2$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) соответственно. Исходя из этого, применение Элтацина в терапии метеозависимых пациентов с АГ и ИБС способствует уменьшению влияния погодных факторов на гемодинамику пациентов, приводя при этом к улучшению структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, нормализации скоростных показателей мозгового кровотока, а также повышению качества жизни пациентов, страдающих ССЗ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Элтацин – комбинированный препарат, действие которого основано на увеличении эффективности глутатион-зависимых механизмов регуляции клеточного редокс-статуса. Учитывая роль глутатиона в защите от окислительного стресса и детоксикации ксенобиотиков, постоянное восполнение его пула может являться ключевым фактором в поддержании функционального состояния клеток. Так, при старении и многих патологических процессах, в том числе ССЗ, наблюдается снижение концентрации глутатиона. В связи с этим опосредованное препаратом повышение активности глутатион-зависимой АОС позволяет эффективно нейтрализовать свободные

радикалы, предотвращая их разрушительное воздействие на клеточные структуры и тем самым снижая риск развития и прогрессирования различных заболеваний. Таким образом, антиоксидантный эффект Элтацина может приводить к улучшению функционального состояния кардиомиоцитов.

Недостаточность снабжения кислородом, вызванная ограничением притока крови к тканям при ишемии, приводит к снижению выработки АТФ в клетках, что вызывает нарушение ионного баланса клеток, деполаризацию митохондриальных мембран и в конечном счете снижение систолической функции миокарда. Элтацин также оказывает положительное влияние на процессы образования и использования энергии, что способствует общему повышению жизненного тонуса и выносливости. Вместе с тем препарат усиливает эффективность использования кислорода клетками, ускоряя обменные процессы и поддерживая оптимальное функционирование всех систем организма. Обусловленная этим нормализация линейных и объемных показателей левого желудочка приводит к увеличению ударного объема и функции выброса, восстанавливая сократительную способность миокарда, что в дальнейшем повышает толерантность к физической нагрузке и нормализует АД. Включение Элтацина в терапию пациентов с ССЗ также приводит к усилению антиангинального действия терапии. Кроме того, выявлены адаптивные свойства Элтацина, заключающиеся в уменьшении влияния параметров метеорологической активности на состояние сердечно-сосудистой системы больных АГ и ИБС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлены результаты значительного количества исследований применения Элтацина в терапии ССЗ, которые убедительно доказывают его способность нормализовать гемодинамические показатели, улучшать функциональное состояние миокарда, а также уменьшать влияние погодных факторов на состояние пациентов с ССЗ. Показано, что действие препарата обусловлено его положительным влиянием на внутриклеточный пул глутатиона и активность глутатион-зависимой АОС. Таким образом, включение Элтацина в стандартную терапию пациентов с ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями в качестве метаболического, антиоксидантного и метеопротективного (вегетотропного) средства является патогенетически обоснованным. 

Поступила / Received 10.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2024

Принята в печать / Accepted 10.07.2024

## Список литературы / References

- Иванов ДО, Орел ВИ, Александрович ЮС, Пшениснов КВ, Ломовцева РХ. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. *Медицина и организация здравоохранения*. 2020;4(2):4–12. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/579>.  
Ivanov DO, Orel VI, Aleksandrovich YuS, Pshenishnov KV, Lomovtseva RKH. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: ways of problem solution. *Medicine and Health Care Organization*. 2020;4(2):4–12. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/579>.
- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>.
- Silva BV, Sousa C, Caldeira D, Abreu A, Pinto FJ. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. *Clin Cardiol*. 2022;45(11):1094–1099. <https://doi.org/10.1002/clc.23938>.
- Бойцов СА, Шальнова СА, Деев АД. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>.

- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>.
5. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Birtolo LI, Mariani MV et al. Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3167. <https://doi.org/10.3390/ijms21093167>.
  6. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.09.001>.
  7. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemieva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
  8. Casin KM, Calvert JW. Dynamic Regulation of Cysteine Oxidation and Phosphorylation in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*. 2021;10(9):2388. <https://doi.org/10.3390/cells10092388>.
  9. Su X, Zhou M, Li Y, Zhang J, An N, Yang F et al. Protective effects of natural products against myocardial ischemia/reperfusion: Mitochondria-targeted therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112893. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112893>.
  10. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>.
  11. Шишкова ВН, Нарциссов ЯР, Титова ВЮ, Шешегова ЕВ. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология*. 2022;10(5):404–415. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>. Shishkova VN, Nartsissov YaR, Titova VYu, Sheshegova EV. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(5):404–415. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>.
  12. Загубная ОА, Нарциссов ЯР. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В6. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):500–514. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514>. Zagubnaya OA, Nartsissov YaR. Molecular mechanisms underlying therapeutic action of vitamin B6. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):500–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514>.
  13. Nartsissov YaR. Amino Acids as Neurotransmitters. The Balance between Excitation and Inhibition as a Background for Future Clinical Applications. In: Heinbockel T, Weissert R (eds). *COVID-19, Neuroimmunology and Neural Function*. IntechOpen; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.103760>.
  14. Boronovskiy SE, Kopylova VS, Nartsissov YR. Metabolism and Receptor Mechanisms of Niacin Action. *Cell Tiss Biol*. 2022;18:128–147. <https://doi.org/10.1134/S1990519X23700025>.
  15. Kopylova VS, Boronovskiy SE, Nartsissov YR. Simulation Modeling of Glutamate Cysteine Ligase Activity. *Biophysics*. 2023;68(2):157–166. <https://doi.org/10.1134/S0006350923020100>.
  16. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>.
  17. Franco R, Schoneveld OJ, Pappa A, Panayiotidis MI. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2007;113(4-5):254–258. <https://doi.org/10.1080/13813450701661198>.
  18. Labarrere CA, Kassab GS. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr*. 2022;9:1007816. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1007816>.
  19. Shimizu H, Kiyohara Y, Kato I, Kitazono T, Tanizaki Y, Kubo M et al. Relationship Between Plasma Glutathione Levels and Cardiovascular Disease in a Defined Population. *Stroke*. 2004;35(9):2072–2077. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000138022.86509.2d>.
  20. Мойсеёнок АГ, Буко ИВ, Горушко ИВ, Константинова ЕЭ, Цапаева НЛ, Мрочек АГ. Соотношение показателей системного воспаления, окислительного стресса и редокс-статуса глутатиона у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):356–366. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-356-366>. Moiseenok AG, Buko IV, Gorudko IV, Konstantinova EE, Tsapaeva NL, Mrochek AG. The ratio of systemic inflammation, oxidative stress and glutathione redox status indicators in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2013;19(4):356–366. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-356-366>.
  21. Damy T, Kirsch M, Khouzami L, Caramelle P, Le Corvoisier P, Roudot-Thoraval F et al. Glutathione Deficiency in Cardiac Patients Is Related to the Functional Status and Structural Cardiac Abnormalities. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004871>.
  22. Борисенко ОА, Бушма МИ, Басалай ОН, Радковец АЮ. Глутатионовый голод клеток: последствия и коррекция. *Медицинские новости*. 2019;(11):10–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kydosk>. Borisenok OA, Bushma MI, Basalai ON, Radkovec AYU. Glutathion deficiency: consequence and correction. *Meditsinskie Novosti*. 2019;(11):10–15. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kydosk>.
  23. Bajic VP, Van Neste C, Obradovic M, Zafirovic S, Radak D, Bajic VB et al. Glutathione "Redox Homeostasis" and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;5028181. <https://doi.org/10.1155/2019/5028181>.
  24. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol*. 2015;6:198–205. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.012>.
  25. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine – a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):355–359. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.04.005>.
  26. Калинина ЕВ, Комиссарова ИА, Заславская РМ, Жданов ЮА. Повышение антиоксидантного статуса больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста при действии аминокислотной композиции МР-33 в комбинированной терапии с триметазидином. *Клиническая медицина*. 2002;80(5):50–53. Kalinina EV, Komissarova IA, Zaslavskaya RM, Zhdanov Yu A. Increase of anti-oxidant status of elderly patients with ischemic heart disease by action of amino acid composition MP-33 in combination therapy with trimetazidine. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2002;80(5):50–53. (In Russ.)
  27. Максимова ЛН, Максимов МЛ, Нарциссов ЯР, Заславская РМ, Калинина ЕВ. Роль метаболитной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):577–581. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-577-581>. Maksimova LN, Maksimov ML, Nartsissov YaR, Zaslavskaya RM, Kalinina EV. Role of the metabolite therapy for the treatment of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):577–581. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-577-581>.
  28. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ, Логвиненко СИ. Изучение метеопротективных свойств препаратов с адаптогенным действием (Мелаксен, Меликара и Элтаксин) у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011;22(16):103–109. Режим доступа: [http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/54130/1/Zaslavskaya\\_Izuchenie\\_11.pdf](http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/54130/1/Zaslavskaya_Izuchenie_11.pdf). Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teiblum MM, Logvinenko SI. Research of meteoroprotective properties of medicines with adaptogenic activity (Melaxen, Mebicar, Eltacin) in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2011;22(16):103–109. (In Russ.) Available at: [http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/54130/1/Zaslavskaya\\_Izuchenie\\_11.pdf](http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/54130/1/Zaslavskaya_Izuchenie_11.pdf).
  29. Лаврентьева ОВ, Воронина ЛП, Татжикова КА. Медикаментозная коррекция нарушений в системе свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита у больных бронхиальной астмой. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;86(3):71–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ktvofp>. Lavrentieva OV, Voronina LP, Tatjikova KA. Medical correction of irregularities in the free-radical oxidation/antioxidant protection system in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;86(3):71–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ktvofp>.
  30. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ, Логвиненко СИ. Элтаксин как метеопротектор для пожилых и среднего возраста больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;4(17):85–89. Режим доступа: [http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/55443/1/Zaslavskaya\\_Eltatsin.pdf](http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/55443/1/Zaslavskaya_Eltatsin.pdf). Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teiblum MM, Logvinenko SI. Eltacin as a meteorological protector for elderly and middle-aged patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012;4(17):85–89. (In Russ.) Available at: [http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/55443/1/Zaslavskaya\\_Eltatsin.pdf](http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/55443/1/Zaslavskaya_Eltatsin.pdf).
  31. Заславская РМ, Щербань ЭА, Тейблум ММ, Логвиненко СИ. Фармакологическая защита Элтаксином от неблагоприятного влияния атмосферного давления на гемодинамику больных с артериальной гипертензией. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2014;16(10):26–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/szycol>. Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Teiblum MM, Logvinenko SI. Pharmacological protection with Eltacin against unfavourable influence of atmospheric pressure for hemodynamics of patients with arterial hypertension. *Health and Education Millennium*. 2014;16(10):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/szycol>.
  32. Щербань ЭА, Заславская РМ, Логвиненко СИ, Морозова ИА, Сорочкин ИН. Вариабельность артериального давления у метеочувствительных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью

- сердца. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2017;26(275):5–20. Режим доступа: [http://dSPACE.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/60649/1/Scherban\\_Variablnost\\_17.pdf](http://dSPACE.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/60649/1/Scherban_Variablnost_17.pdf).
- Shcherban EA, Zaslavskaya RM, Logvinenko SI, Morozova IA, Sorokina IN. Variability arterial pressure in meteosensitive patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2017;26(275):5–20. (In Russ.) Available at: [http://dSPACE.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/60649/1/Scherban\\_Variablnost\\_17.pdf](http://dSPACE.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/60649/1/Scherban_Variablnost_17.pdf).
33. Заславская РМ, Келимбердиева ЭС, Комиссарова ИА, Тейблум ММ, Гончаров ЛФ, Гончарова ЗФ, Ахметов КЖ. Сравнительная эффективность комплексной терапии с включением предуктала и композиции аминокислот у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией II–III функциональных классов пожилого возраста. *Терапевтический архив.* 1999;71(11):58–61.
- Zaslavskaya RM, Kelimberdieva ES, Komissarova IA, Teiblum MM, Goncharov LF, Goncharova ZF, Akhmetov KZh. Comparative efficacy of combined therapy with preductal and amino acid composition in elderly patients with coronary heart disease and class II–III angina. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 1999;71(11):58–61. (In Russ.)
34. Заславская РМ, Калинина ЕВ, Комиссарова ИА, Келимбердиева ЭС, Тейблум М.М. Связь показателей гемодинамики и параметров редокс-статуса эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Клиническая медицина.* 2000;78(7):46–49. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979643/>.
- Zaslavskaya RM, Kalinina EV, Komissarova IA, Kelimberdieva ES, Teiblum MM. Correlation between hemodynamics and erythrocyte redox status in elderly ischemic heart disease patients. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2000;78(7):46–49. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979643/>.
35. Максимова ЛН, Заславская РМ, Калинина ЕВ, Нарциссов ЯР. Клинический опыт применения оригинального метаболитического препарата Элтацин у больных хронической сердечной недостаточностью. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;(5):40–43. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/klinicheskiy\\_opyt\\_primeneniya\\_originalnogo\\_metabolicheskogo\\_preparata\\_eltatsin\\_u\\_bolnykh\\_s\\_khronicheskimi.html](https://umedp.ru/articles/klinicheskiy_opyt_primeneniya_originalnogo_metabolicheskogo_preparata_eltatsin_u_bolnykh_s_khronicheskimi.html).
- Maksimova LN, Zaslavskaya RM, Kalinina EV, Nartsissov YaR. Clinical experience of using the original metabolic drug Eltacin in patients with chronic heart failure. *Effective Pharmacotherapy.* 2011;(5):40–43. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/klinicheskiy\\_opyt\\_primeneniya\\_originalnogo\\_metabolicheskogo\\_preparata\\_eltatsin\\_u\\_bolnykh\\_s\\_khronicheskimi.html](https://umedp.ru/articles/klinicheskiy_opyt_primeneniya_originalnogo_metabolicheskogo_preparata_eltatsin_u_bolnykh_s_khronicheskimi.html).
36. Палаткина ЛО, Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(6):91–94. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>.
- Palatkina LO, Korneeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(6):91–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>.
37. Заславская РМ, Лилица ГВ, Калинина ЕВ, Комиссарова ИА, Максимова ЛН. Влияние метаболитического препарата Элтацин на клинические, функциональные и биохимические показатели у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007;3(1):33–36. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-1-33-36>.
- Zaslavskaya RM, Lilitsa GV, Kalinina EV, Komissarova IA, Maksimova LN. Effects of metabolic drug Eltacin on clinical, functional and biochemical indices in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(1):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-1-33-36>.
38. Gonzalez-Saenz de Tejada M, Bilbao A, Ansola L, Quirós R, García-Pérez L, Navarro G, Escobar A. Responsiveness and minimal clinically important difference of the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1104-2>.
39. Коцоева ОТ, Тыренко ВВ, Кольцов АВ, Бестаев ДВ, Качнов ВА. Оценка динамики качества жизни у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, на фоне терапии. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2022;10(3):26–35. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-3-26-35>.
- Kotsoeva OT, Tyrenko VV, Koltsov AV, Bestaev DV, Kachnov VA. Assessment of the dynamics of quality of life in patients with chronic heart failure on the background of therapy. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2022;10(3):26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-3-26-35>.
40. Савенков МП, Иванов СН, Сафонова ТЕ. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертензией. *Трудный пациент.* 2007;5(3):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/oeznmv>.
- Savenkov MP, Ivanov SN, Safonova TE. Pharmacological correction of meteoropathic reactions in patients with arterial hypertension. *Tрудный Пациент.* 2007;5(3):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/oeznmv>.
41. Azcárate T, Mendoza B. Influence of geomagnetic activity and atmospheric pressure in hypertensive adults. *Int J Biometeorol.* 2017;61:1585–1592. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1337-x>.
42. Zenchenko TA, Breus TK. The Possible Effect of Space Weather Factors on Various Physiological Systems of the Human Organism. *Atmosphere.* 2021;12(3):346. <https://doi.org/10.3390/atmos12030346>.
43. Плисс МГ, Кузьменко НВ, Цырлин ВА. Влияние географической широты на количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в годы с низкой и высокой геомагнитной активностью. *Трансляционная медицина.* 2017;4(6):13–21. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-13-21>.
- Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. The influence of geographical latitude on the number of hospitalizations for cardiovascular disease in years with low and high geomagnetic activity. *Translational Medicine.* 2017;4(6):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-13-21>.
44. Карпин ВА, Гудков АВ, Уснин АФ, Столяров ВВ. Анализ влияния геогеомагнитных аномалий на жителей северной урбанизированной территории. *Экология человека.* 2018;25(11):10–15. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-11-10-15>.
- Karpin VA, Gudkov AB, Usinin AF, Stolyarov VV. Analysis of the Heliogeomagnetic anomaly influence on the inhabitants of the northern urbanized area. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology).* 2018;25(11):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-11-10-15>.
45. Казызаева АС, Коблов АГ, Шарлаева ЕА, Соколова ГТ, Воробьева ЕН. Роль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии патологии. *Известия Алтайского государственного университета.* 2012;(3-2):28–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pmdmzc>.
- Kazyzayeva AS, Koblov AG, Sharlaeva EA, Sokolova GG, Vorobyeva EN. Role of risk factors of cardiovascular diseases in pathology development. *Izvestiya of Altai State University.* 2012;(3-2):28–30. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pmdmzc>.
46. Заславская РМ, Щербань ЭА, Логвиненко СИ. Влияние адаптогенов на гемодинамику метеочувствительных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2010;(3):210–212. Режим доступа: <https://journals.rudn.ru/mcmedicine/article/view/3547>.
- Zaslavskaya RM, Shcherban EA, Logvinenko SI. Influence of adaptogens on hemodynamic disturbances in meteosensitivity of patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *RUDN Journal of Medicine.* 2010;(3):210–212. (In Russ.) Available at: <https://journals.rudn.ru/mcmedicine/article/view/3547>.
47. Ozheredov VA, Chibisov SM, Blagonravov ML, Khodorovich NA, Demurov EA, Goryachev VA et al. Influence of geomagnetic activity and earth weather changes on heart rate and blood pressure in young and healthy population. *Int J Biometeorol.* 2017;61(5):921–929. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1272-2>.
48. Kamiński M, Cieślak-Guerra UI, Kotas R, Mazur P, Marañón W, Piotrowicz M et al. Evaluation of the impact of atmospheric pressure in different seasons on blood pressure in patients with arterial hypertension. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(5):783–792. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.00546>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Машковцева, Я.Р. Нарциссов  
 Написание текста – В.С. Копылова, С.Е. Бороновский  
 Обзор литературы – В.С. Копылова  
 Анализ материала – В.С. Копылова, С.Е. Бороновский, Е.В. Машковцева  
 Редактирование – Е.В. Машковцева, Л.П. Соколова, Я.Р. Нарциссов  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.П. Соколова, Я.Р. Нарциссов

### Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Mashkovtseva, Yaroslav R. Nartsissov  
 Text development – Veronika S. Kopylova, Stanislav E. Boronovskiy  
 Literature review – Veronika S. Kopylova  
 Material analysis – Veronika S. Kopylova, Stanislav E. Boronovskiy, Elena V. Mashkovtseva  
 Editing – Elena V. Mashkovtseva, Lyubov P. Sokolova, Yaroslav R. Nartsissov  
 Approval of the final version of the article – Lyubov P. Sokolova, Yaroslav R. Nartsissov

**Информация об авторах:**

**Копылова Вероника Сергеевна**, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; kopilova.veronika@yandex.ru

**Бороновский Станислав Евгеньевич**, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; scihazard@yandex.ru

**Соколова Любовь Петровна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lsocolova@yandex.ru

**Машковцева Елена Валерьевна**, к.ф.-м.н., директор, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mashkovtseva@icmph.ru

**Нарциссов Ярослав Рюрикович**, к.ф.-м.н., доцент по специальности «биофизика», заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; 115404, Россия, Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14; руководитель группы, Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ»; Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5; yn\_brg@icmph.org

**Information about the authors:**

**Veronika S. Kopylova**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6<sup>th</sup> Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; kopilova.veronika@yandex.ru

**Stanislav E. Boronovskiy**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6<sup>th</sup> Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; scihazard@yandex.ru

**Lyubov P. Sokolova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lsocolova@yandex.ru

**Elena V. Mashkovtseva**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Director, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6<sup>th</sup> Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after S.A. Gasparyan of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mashkovtseva@icmph.ru

**Yaroslav R. Nartsissov**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor in Biophysics, Head of the Sector of Mathematical Modeling and Statistical Processing of Results, Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology; 24, Bldg. 14, 6<sup>th</sup> Radialnaya St., Moscow, 115404, Russia; Group Leader, Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH; 5, Bültbek, Siek, 22962, Germany; yn\_brg@icmph.org