

<https://doi.org/10.21518/ms2025-211>

Обзорная статья / Review article

Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор)

М.В. Маевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

С.В. Оковитый^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

В.А. Приходько², <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А

Резюме

В обзоре проанализированы доклинические и клинические исследования тиотриазолина при заболеваниях печени, сердца и их сочетании и показаны наиболее перспективные для дальнейших исследований области его применения. Тиотриазолин, или морфолиния тиазотат (морфолин-4-ия 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил) ацетат) – органическая соль, производное гетероциклов морфолина (тетрагидро-1,4-оксазина) и 1,2,4-триазола, обладает способностью уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс, что дало основания для его широкого клинического применения. Способность тиотриазолина подавлять продукцию нитротирозина и пероксинитрита актуальна как для заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и для заболеваний печени. Ряд работ демонстрируют эффективность тиотриазолина в лечении заболеваний сердца за счет его способности уменьшать эндотелиальную дисфункцию и улучшать гемодинамику в миокарде. Эти свойства продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах как для пациентов с хронической ишемией сердца, так и для пациентов с острым коронарным синдромом. Интересные данные о применении тиотриазолина получены у пациентов с неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени, для которых основным коморбидным состоянием служит атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы с развитием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Причина лежит в инсулинорезистентности, хроническом воспалении, дислипидемии. Тиотриазолин способен улучшить микроциркуляцию в печени и сердце, уменьшить окислительный стресс и снизить воспаление. По результатам клинических исследований он приводил к уменьшению клинических симптомов заболевания, положительной динамике со стороны печеночных тестов, улучшал физическое функционирование пациентов. В обзоре также представлена информация о применении тиотриазолина в лечении кардио- и гепатотоксичности у пациентов на фоне противоопухолевого и противотуберкулезного лечения. Применение тиотриазолина в ряде случаев помогло продолжить и успешно завершить начатое лечение, что косвенно вносит вклад в прогноз пациента. В заключение показаны ограничения проведенных исследований и области для дальнейшего изучения препарата в современных условиях.

Ключевые слова: оксидативный стресс, нитрозативный стресс, ишемическая болезнь сердца, функция эндотелия, ось печень – сердце, неинфекционные заболевания печени, терапия сопровождения онкологических заболеваний, противотуберкулезное лечение, гепатотоксичность, кардиотоксичность

Для цитирования: Маевская МВ, Оковитый СВ, Приходько ВА. Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). *Медицинский совет.* 2025;19(8):64–71. <https://doi.org/10.21518/ms2025-211>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morpholinium thiazotati in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review)

Marina V. Maevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

Sergey V. Okovityi^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

Veronika A. Prihodko², <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia

³ Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

Abstract

The review analyzes preclinical and clinical studies of thiotriazoline in liver and heart diseases, and their combination, highlighting the most promising areas for further research. Thiotriazoline (morpholinium thiazotate, morpholine-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)acetate) is an organic salt derived from heterocycles of morpholine (tetrahydro-1,4-oxazine) and 1,2,4-triazole. It has the ability to reduce oxidative and nitrosative stress, justifying its broad clinical use. The capacity of thiotriazoline to suppress nitrotyrosine and peroxynitrite production is relevant for both cardiovascular diseases and liver diseases. Several studies demonstrate its efficacy in treating heart conditions by improving endothelial dysfunction and enhancing myocardial hemodynamics. These properties have been confirmed in randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses, including patients with chronic coronary artery disease and acute coronary syndrome. Notably, thiotriazoline has shown promising results in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic fatty liver disease (AFLD), where atherosclerotic cardiovascular disease (e.g., hypertension, ischemic heart disease, heart failure) is a major comorbidity. The underlying mechanisms include insulin resistance, chronic inflammation, and dyslipidemia. Thiotriazoline improves microcirculation in the liver and heart, reduces oxidative stress, and mitigates inflammation. Clinical trials report symptom relief, improved liver function tests, and enhanced physical functioning in these patients. The review also discusses thiotriazoline's role in managing cardio- and hepatotoxicity induced by chemotherapy and anti-tuberculosis treatment. In some cases, its use allowed patients to continue and complete therapy, indirectly improving prognosis. Finally, the review outlines limitations of existing studies and identifies key areas for future research on thiotriazoline in modern clinical practice.

Keywords: oxidative stress, nitrosative stress, hemodynamics, coronary heart disease, endothelial function, hepato-cardiac axis, non-infectious liver diseases, supportive therapy in oncology, anti-tuberculosis treatment, hepatotoxicity, cardiotoxicity

For citation: Maevskaya MV, Okovityi SV, Prikhodko VA. Morpholinium thiazotati in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В основе жизнедеятельности клеток человеческого организма в физиологических условиях лежат такие универсальные процессы, как регенерация и восстановление, аутофагия и апоптоз и т.д. При патологических состояниях они нарушаются с развитием дисбаланса из-за оксидативного и нитрозативного стресса, воспаления и избыточного фиброгенеза. В целом ряде случаев это дает объяснение системности повреждения при таких заболеваниях, как алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственных поражениях органов и тканей. Помимо устранения этиологических факторов заболеваний, воздействие на элементы их патогенеза фармакологическими средствами с потенциалом регуляции универсальных клеточных процессов дает основания для более быстрого и эффективного разрешения проблемы. Морфолиния тиазотат (тиотриазолин) обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, благодаря которым успешно использовался в лечении заболеваний сердца, печени и их сочетанного повреждения.

Цель описательного (нарративного) обзора – проанализировать доклинические и клинические исследования тиотриазолина при заболеваниях печени, сердца и их сочетании и определить наиболее перспективные для дальнейших исследований области его применения.

Для достижения поставленной цели были подобраны ключевые слова на русском и английском языках в целях проведения литературного поиска: тиотриазолин или морфолиния тиазотат и хронические диффузные заболевания печени, или заболевания печени, или печень, или алкогольная болезнь печени, или лекарственные поражения печени, или гепатотоксичность, или гепатит, или цирроз, или хронический вирусный гепатит, или фиброз печени, или неалкогольная жировая болезнь печени, или

метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, или ишемическая болезнь сердца и печень, или метаболические заболевания печени, или метаболические нарушения, или метаболическая дисфункция, или стеатоз, или метаболическая терапия, или гепатопротектор, или кардиопротектор, или антиоксидант, или коморбидность, или печень и заболевания сердца, или печень и сердечно-сосудистая система, или печень и ишемическая болезнь сердца [thiotriazoline or morpholinium thiazotate and chronic diffuse liver diseases or liver diseases or liver or alcoholic liver disease or drug-induced liver damage or hepatotoxicity or hepatitis or cirrhosis or chronic viral hepatitis or liver fibrosis or non-alcoholic fatty liver disease or metabolic-associated fatty liver disease or coronary heart disease and liver or metabolic liver diseases or metabolic disorders or metabolic dysfunction or steatosis or metabolic therapy or hepatoprotector or cardioprotector or antioxidant or comorbidity or liver and heart disease or liver and cardiovascular system or liver and coronary heart disease]. Литературный поиск проводился на русском и английском языках по каталогам: ЦНМБ Сеченовского университета (RusMed), eLibrary, PubMed, Medline, CochraneLibrary, Web of Science, выполнен поиск по ClinicalTrials.gov (международная система регистрации исследований).

РЕЗУЛЬТАТЫ**Основные свойства и эффекты морфолиния тиазотата**

Морфолиния тиазотат (морфолин-4-ия 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетат), или тиотриазолин, – органическая соль, производное гетероциклов морфолина (тетрагидро-1,4-оксазина) и 1,2,4-триазола. Последний относят к наиболее значимым азотсодержащим компонентам в области медицинской химии благодаря его разнообразным биологическим качествам, включая

противоопухолевую (линии раковых клеток молочной железы, поджелудочной железы, меланомы) [1], антибактериальную, противовирусную, противогрибковую, противотуберкулезную активность, антиоксидантные и противовоспалительные свойства [2, 3].

Фармакологической активностью в молекуле тиотриазолина обладает анионный компонент соединения – тиазотная (тиазотная) кислота. Особую важность в ее структуре имеет тиозфирный фрагмент, выступающий в роли восстановителя и акцептора электронов от активных форм кислорода и азота (АФКА), переходящий при этом в сульфинильную группу с образованием соответствующего сульфоксида [4].

В экспериментах *in vitro* морфолина тиазотат в диапазоне концентраций 10^{-5} - 10^{-7} моль/л значимо снижал концентрацию таких АФКА, как супероксид-радикал и пероксинитрит [5]. За счет высокой реакционной способности тиозфирного фрагмента морфолина тиазотат конкурирует за восстановление АФКА с тиольными группами метиониновых и цистеиновых остатков белков, предупреждая их необратимую окислительную модификацию. Включение препарата в антирадикальные реакции позволяет замедлить расход эндогенных антиоксидантов, таких как α -токоферол, а также сохранить активность важнейших ферментов [4]. Так, применение морфолина тиазотата в экспериментах предотвращало окисление и утрату функции регуляторных доменов Na^+/K^+ -АТФ-азы, а также окислительную трансформацию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [5]. Посредством вышеописанного механизма препарат препятствует окислению в том числе тиоредоксина-1 – цистеинсодержащей оксидоредуктазы (тиолдисульфидредуктазы), участвующей в регуляции активности NF- κ B, что дает основание для его применения в лечении воспалительных заболеваний [6, 7]. Кроме этого, окисленные тиоредоксины принимают участие в запуске апоптоза клетки по внутреннему пути митоген-активируемой протеинкиназы-5 (MAPK5/ASK1) [8].

Важной особенностью морфолина тиазотата является эндотелиопротективный эффект. В эксперименте на модели внутриутробной гипоксии он сдвигал баланс между изоформами NO-синтазы от индуцибельной в сторону эндотелиальной, что сопровождалось снижением накопления нитротирозина (3-нитротирозина) и повышением уровней метаболитов NO в миокарде [9]. Аналогичные данные были получены в исследовании на изолированных артериях крыс с использованием модели гипоксии *ex vivo* [3, 10].

При заболеваниях печени нитротирозин, участвующий в развитии воспаления, играет особую роль. Связь между экспрессией индуцибельной NO-синтазы, внутрипеченочным количеством нитротирозина и гистологической активностью заболевания была показана у пациентов с вирусным гепатитом [11], аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным холангитом [12]. Соответственно, способность морфолина тиазотата уменьшать продукцию нитротирозина актуальна как для заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и для заболеваний печени.

В условиях ишемии препарат усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза и эффективно корректирует дисбаланс в системе адениновых макроэргических нуклеотидов (АТФ-АДФ-АМФ) [3].

Клиническая эффективность и безопасность морфолина тиазотата активно изучалась в ряде клинических исследований у пациентов с заболеваниями сердца на протяжении последних десятилетий.

Заболевания сердца

С 2008 по 2010 г. проводилось двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах на базе 11 центров с включением 295 пациентов с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения, II–III функциональный класс (ФК). Все пациенты получали терапию согласно разработанным в тот период стандартам (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, нитроглицерин, статины). Кроме того, всем пациентам, в соответствии со схемой рандомизации, назначали морфолина тиазотат или плацебо по 2 табл. 3 раза в день (600 мг/сут) в течение 30 дней. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимую эффективность препарата в сравнении с плацебо по следующим критериям: увеличение продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм или ангиальной боли при выполнении тредмил-теста по сравнению с исходными данными ($p = 0,007$), уменьшение приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю ($p = 0,028$) [5].

В 2015 г. были опубликованы результаты международного сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования, в котором оценивали антиангинальную противоишемическую эффективность и безопасность триметазидина (60 мг/сут) и морфолина тиазотата (600 мг/сут) у симптоматических больных с хронической ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией согласно современной терминологии), получающих терапию препаратами первого класса. В исследовании оценивалась эффективность обоих препаратов по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении велоэргометрии; количеству приступов стенокардии и количеству принимаемых таблеток нитроглицерина. Оба препарата показали свою сопоставимую клиническую эффективность, повысив толерантность к физической нагрузке и сократив потребность в нитратах [13]. Эти данные подтверждаются и в других исследованиях, которые выполнены на пациентах с сердечно-сосудистой патологией, преимущественно – ИБС [14–17].

В 2015 г. был проведен метаанализ клинических исследований препарата. После тщательного отбора источников в него были включены 9 рандомизированных контролируемых исследований, общее количество пациентов 918 – взрослые мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II–III ФК». Морфолина тиазотат дополнительно к базовой терапии принимали 562 пациента. Оценивались следующие критерии: изменение продолжительности физической нагрузки, оцененное при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия), изменение параметров суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, изменение количества приступов стенокардии за

неделю и количества принятых для купирования приступов стенокардии таблеток (доз) нитроглицерина.

Результаты исследования показали, что использование морфолина тиазотата парентерально и перорально курсами от 14 дней увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает частоту и длительность эпизодов ишемии миокарда, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов для их купирования [18].

Определенный интерес представляют исследования на пациентах с острым инфарктом миокарда (ОИМ), то есть – в условиях не только хронической, но и острой ишемии. В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 100 пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST добавление препарата (100 мг в/в 3 р/д × 7 д, затем 100 мг в/м 2 р/д × 7 д) значительно снижало суммарную суточную продолжительность эпизодов ишемии миокарда, частоту желудочковых аритмий, уменьшало конечный систолический объем (КСО) левого желудочка, увеличивало фракцию выброса (ФВ) и значения ударного индекса, а также повышало общую эффективность лечения по сравнению с базисной терапией [19]. Эти результаты подтверждены в метаанализе 7 проспективных клинических исследований с наличием контрольной группы, включивших суммарно 495 пациентов с острым коронарным синдромом [20].

Выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией морфолина тиазотат существенно улучшает гемодинамику в миокарде, глазах, головном мозге, почках, что, положительно, в значительной мере связано с улучшением функционального состояния эндотелия [21].

Заболевания печени

Неинфекционные заболевания печени представляют серьезную проблему в современном мире и в нашей стране, среди них высокой распространенностью характеризуются неалкогольная (метаболически-ассоциированная) жировая болезнь печени и алкогольная болезнь печени (АБП). Это делает поиск препаратов, которые оказывают влияние на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний, очень актуальным. Морфолина тиазотат изучался в ряде клинических исследований, анализ которых в современных условиях также заслуживает внимания.

В одноцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование А.В. Ткачева и др. [22] по оценке эффективности препарата Тиотриазолин у больных острым алкогольным гепатитом было включено 67 больных, которых случайным образом разделили на 2 группы: основную и сравнения. Часть пациентов получала преднизолон в дозе 40 мг в сут. и сопутствующую терапию. Основная группа получала ступенчатую терапию морфолина тиазотатом, группа сравнения – другие гепатотропные средства (адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту, фосфолипиды).

По результатам исследования показано статистически значимое клиническое улучшение у пациентов в группе морфолина тиазотата и статистически значимая положительная лабораторная динамика по таким параметрам, как общий билирубин (21-й день лечения) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). К сожалению, в этой работе не указано, как проводилась рандомизация, упоминается случайная выборка.

Не все пациенты соответствовали критериям острого алкогольного гепатита, что говорит о разнородности группы и делает результат работы несколько размытым. Ответ на терапию глюкокортикоидами на 7-й день лечения с применением индекса Лилль не проводился, анализ осложнений и краткосрочной летальности не был отражен. В итоге вклад исследуемого препарата оказался не вычленен.

В исследование Е.В. Головановой и др. [23] было включено 35 больных с АБП, среди которых стадия цирроза печени была установлена у 29 человек, стадия гепатита – у 6. Компенсированный цирроз печени (класс А по шкале Чайлд – Пью) определялся в 14 случаях, декомпенсированный (классы В и С) – у 15 пациентов. Динамика клинических симптомов и лабораторных показателей оценивалась после завершения внутривенного (1-й этап лечения), далее – перорального введения препарата (2-й этап лечения) в сравнении с исходными данными. Контрольная группа не предполагалась.

По окончании 1-го этапа лечения отмечена положительная динамика в уровне сывороточных трансаминаз (статистически значимо – для аспаратаминотрансферазы (АСТ)), общего билирубина, альбумина. Эта тенденция сохранялась к окончанию 2-го этапа лечения. Произошло улучшение общего самочувствия пациентов.

Анализ количества осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, их динамики, краткосрочной и долгосрочной выживаемости не проводился, что относится к ограничениям исследования.

Еще одна публикация посвящена проблеме лечения алкогольной болезни печени у пациентов с абстинентным синдромом [24]. В исследовании была оценена терапевтическая эффективность комплексной терапии пациентов с алкогольным гепатитом с включением морфолина тиазотата. Показано, что препарат существенно влияет на клиническое течение алкогольного гепатита, что проявляется быстрым купированием астенического синдрома, исчезновением кожного зуда, разрешением желтухи. Также он оказывает положительное влияние на процессы биосинтеза белка, что характеризуется восстановлением показателей общего белка и альбумина в крови.

Анализ исследований эффективности морфолина тиазотата в лечении НАЖБП необходимо начать с понятия ось «печень – сердце». В современных условиях это очень актуально, поскольку четко доказана ассоциация между здоровьем сердечно-сосудистой системы и печени. Изначально понятие ось «печень – сердце» использовалось для пациентов с циррозом печени, у которых формировалась «цирротическая кардиомиопатия», характеризующаяся нарушением систолического ответа на стресс, диастолическим нарушением покоя и удлинением интервала QT. С появлением новых возможностей для изучения сердца и печени с помощью метода магнитного резонанса было показано, что при циррозе печени развивается диффузный фиброз миокарда, обратимый на фоне трансплантации печени. Далее ось «печень – сердце» нашла отражение в новой номенклатуре жировой болезни печени [25], более того, стали понятны патогенетические пути повреждения печени и сердечно-сосудистой системы вследствие

метаболической дисфункции, употребления умеренных количеств алкоголя и сочетания этих двух факторов. Известно, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – основная причина смерти пациентов с НАЖБП.

Эффективность морфолина тиазотата изучалась у 60 пациентов с НАЖБП. Из них 28 пациентов имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз), 56 человек страдали сахарным диабетом, 41 пациент имел ожирение [26]. В условиях стационара пациенты получали препарат в дозе 100 мг внутривенно капельно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 3 раза в сут. в течение 2 нед. Всем больным проводились оценка клинического и биохимического анализов крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование, оценка степени фиброза печени методом эластометрии до и после курса терапии.

Морфолина тиазотат продемонстрировал клиническую эффективность, что проявилось уменьшением общей слабости, повышением работоспособности и концентрации внимания, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты ангинозных приступов у пациентов с ИБС. Препарат уменьшал значения АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы и продемонстрировал тенденцию в снижении общего холестерина и триглицеридов [26].

В мультицентровой наблюдательной программе ТРИГОН («ТРИ Главных Объекта Наблюдения») [27] изучалась эффективность морфолина тиазотата в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 60 дней у 30 пациентов старше 45 лет с НАЖБП в аспекте его влияния на параметры печени и сердечно-сосудистой системы. Оценивались клинические симптомы, качество жизни (опросник SF-36), рутинные лабораторные параметры клинического и биохимического анализов крови, СРБ, липидный профиль, ¹³C-метаци-тиновый дыхательный тест. В качестве предикторов ССЗ изучалась толщина комплекса интима-медиа, толщина эпикардального жира, длина комплекса QT, показатели ремоделирования миокарда и т.д.

В результате исследования продемонстрировано позитивное влияние тиотриазолина на клинические симптомы и качество жизни пациентов, уменьшение уровней лабораторных показателей (тестов печеночной панели). При этом сами авторы отмечают тот факт, что уменьшение их значений произошло в пределах нормальных величин, поскольку включенные в исследование пациенты, вероятно, имели такой фенотип заболевания, как стеатоз с отсутствием признаков как воспаления, так и фиброза. Также у пациентов улучшились параметры, отражающие функцию сердца, липидного спектра и, соответственно, значение индекса FLI (Fatty Liver Index).

Ограничениями этого исследования являются недостаточный анализ выборки по фенотипам НАЖБП – даже с применением неинвазивной диагностики можно выделить пациентов с вероятным диагнозом стеатогепатита и оценить вклад морфолина тиазотата в его течение и прогноз. Отсутствие влияния препарата на фиброз вполне закономерно вследствие короткого периода наблюдения за пациентами, соответственно, включать данный параметр

в критерий эффективности в рамках коротких по продолжительности (менее 6 мес.) исследований не рационально. Не применялись шкалы для оценки риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний и влияния тиотриазолина на этот фактор. Авторы сообщают об уменьшении диспепсического и болевого синдрома у пациентов с НАЖБП на фоне приема тиотриазолина к 30-му дню лечения, однако, ни болевой, ни диспептический синдром не характерны для НАЖБП и обусловлены, вероятно, сопутствующими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Интересно бы было проанализировать эту составляющую и понять, каким образом тиотриазолин привел к разрешению этих симптомов и с чем они были связаны.

Большой интерес представляет применение морфолина тиазотата в качестве терапии сопровождения онкологических пациентов, которые получают противоопухолевое лечение препаратами с потенциалом кардио- и гепатотоксичности, например, антрациклинами, ингибиторами ароматазы. В работе А.В. Кольцова и В.В. Тыренко [28] изучалось кардиопротективное действие морфолина тиазотата у 50 пациентов с неходжкинскими лимфомами. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (27 пациентов) получала стандартную химиотерапию, 2-я группа (23 пациента) дополнительно получала исследуемый препарат. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин) и R-СНОР (СНОР + ритуксимаб), всего 8 циклов. Контроль за состоянием сердца проводился по таким параметрам, как уровень тропонина I и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), электрокардиография, эхокардиография; качество жизни оценивалось по вопроснику SF-36. Анализ результатов исследования показал статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по таким показателям, как степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корригированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка). Ряд параметров не имел отличий в сравниваемых группах, к ним относятся частота сердечных сокращений, лабораторные маркеры (уровень лейкоцитов, лактатдегидрогеназа), электрокардиографический показатель – интервал R-R, а также QT, эхокардиографические показатели (конечный диастолический объем, объем левого предсердия). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата, что дает возможность предотвратить или замедлить события, которые приводят к сердечно-сосудистой недостаточности у данной категории пациентов. Статистически значимое уменьшение сывороточных трансаминаз в группе лечения морфолина тиазотатом говорит об уменьшении гепатотоксичности препаратов в применяемых противоопухолевых схемах.

Для коррекции лекарственной токсичности морфолина тиазотат применялся в поддерживающей терапии у 60 пациентов с туберкулезом легких, которые получали специфическую терапию [29]. На момент включения в исследование

и через 2 мес. терапии помимо рутинного клинико-лабораторно-инструментального обследования у пациентов изучали концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФ- γ , показатели свободно-радикального окисления (миелопероксидаза), антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза в эритроцитах). Все пациенты на момент начала исследования имели нормальные сывороточные трансаминазы. Через 2 мес. от начала лечения у больных основной группы отмечался нормальный уровень сывороточных трансаминаз в отличие от группы сравнения, в которой у каждого третьего пациента эти параметры были выше нормы ($33,3 \pm 8,6\%$). У $13,3 \pm 6,2\%$ больных группы сравнения также отмечалось повышение уровня прямого билирубина. Эти отклонения привели к прерыванию противотуберкулезной терапии. Можно сделать вывод, что добавление морфолина тиазотата в схемы противотуберкулезного лечения дает возможность провести его в полном объеме и минимизировать гепатотоксичность.

При этом следует отметить, что ряд публикаций, содержащих рекомендации по применению тиотриазолина и других препаратов гепатотропного действия, не имеют под собой необходимой доказательной базы и не соответствуют международным стандартам ведения пациентов с указанной патологией¹ [30–32]. Современные принципы ведения пациентов с острой / хронической печеночной недостаточностью или инфарктом миокарда не предполагают применения препаратов «класса гепатопротекторов» ввиду отсутствия влияния на продолжительность жизни этих пациентов или уменьшения риска развития у них жизнеугрожающих осложнений.

Большой интерес представляют последние публикации с применением методов визуальной диагностики (в частности, МРТ) для изучения оси «печень – сердце», в которых получены данные о связи между фиброзом печени и ремоделированием левого желудочка, что реализуется через рецептор 2-го типа интерлейкина-1 и соответствующий сигнальный путь [33, 34]. Это актуально для дальнейших проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Свойства морфолина тиазотата требуют дальнейшего изучения. В современных условиях понимания системности проявлений наиболее частых форм жировой болезни печени (НАЖБП, Мет-АБП и АБП) с практически

обязательным вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, возможностей визуальной диагностики (различные режимы МРТ) представляется рациональным проведение исследования эффективности воздействия препарата у пациентов с НАЖБП, АБП и Мет-АБП на параметры печени (фракция жира, железо, фиброз) и сердца (ремоделирование левого желудочка, жесткость аорты). В основу можно положить те работы, где эта связь четко обозначена.

Проведенные исследования дают основания продолжить изучение эффективности препарата у пациентов с лекарственными реакциями в онкологии при проведении пациентам противоопухолевого лечения с фокусом на кардио- и гепатотоксичность, у пациентов в период противотуберкулезной терапии, у лиц с ишемическим повреждением печени и сердца. Клинические исследования целесообразно планировать с применением современных методов неинвазивной визуальной диагностики и прогностических индексов.

Необходимо обратить внимание на такие клинические эффекты морфолина тиазотата, как повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с проблемами сердечно-сосудистой системы различной этиологии. Это приводит к улучшению очень важного параметра – физического функционирования. Нужно тщательно анализировать портрет пациента с заболеванием печени и сердца – кандидата для лечения тиотриазолином, какой фенотип НАЖБП или АБП является оптимальным для этой цели, какие сочетания лекарственных препаратов являются наиболее перспективными.

Антигипоксические свойства морфолина тиазотата имеют потенциал его применения при ишемическом поражении не только сердца, но и печени, что нередко наблюдается в кардиологических отделениях интенсивной терапии, когда у пациентов после резкого падения АД повышаются сывороточные трансаминазы из-за ишемического повреждения печени.

Как показывают результаты клинических исследований, морфолина тиазотат (тиотриазолин) обладает хорошей переносимостью у пациентов различных возрастных групп и вызывает минимальное число побочных эффектов. По данным пострегистрационного надзора, действительная частота нежелательных реакций на препарат составляет 0,0027% и 0,0011% для таблетированной и инъекционной форм соответственно.

¹ Белая ИЕ. Клинико-патогенетическая характеристика, диагностика, лечение и прогноз острого периода инфаркта миокарда у больных со стеатозом печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 20.10.22, 16.09.22. Луганск; 2022 г. (In Russ.) Режим доступа: <https://lgmu.ru/images/work/dissert/Белая.pdf>.

Поступила / Received 08.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025



Список литературы / References

1. Šermukšnyté A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):1026. <https://doi.org/10.3390/ph15081026>.
2. Abdelli A, Azzouni S, Plais R, Gaucher A, Efrat M, Prim D. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Letters*. 2021;86:153518. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518>.
3. Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;18(23):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.
4. Приходько ВА, Оковитый СВ. Perspectives for the use of morpholinium thiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.
5. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Новости медицины и фармации*. 2007;(21-22):230. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/366>.
6. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Clinical use of thiotriazoline for the treatment of cardiovascular diseases. *News of Medicine and Pharmacy*.

- 2007;(21-22):230. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/366>.
5. Мазур ИА, Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН, Беленичев ИФ, Кучеренко ЛИ. *Тиотриазолин, тидарон в лечении сердечно-сосудистой патологии*. Запорожье: Печатный Мир; 2012. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/309565628_Tiotriazolin_tiodaron_v_licenii_serdecnosudistoj_patologii.
 6. Потупчик Т, Веселова О, Эверт Л, Аверьянова О. Применение цитопротектора Тиотриазолин в кардиологической практике. *Врач*. 2015;(5):52–54. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14>. Potupchik T, Veselova O, Evert L, Averyanova O. The cytoprotector Tiotriazoline® in cardiology practice. *Vrach*. 2015;(5):52–54. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14>.
 7. Muri J, Thut H, Feng Q, Kopf M. Thioredoxin-1 distinctly promotes NF-κB target DNA binding and NLRP3 inflammasome activation independently of Txnip. *Elife*. 2020;9:e53627. <https://doi.org/10.7554/eLife.53627>.
 8. Masutani H, Ueda S, Yodoi J. The thioredoxin system in retroviral infection and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2005;12(Suppl 1):991–998. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401625>.
 9. Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Oksenyh V, Kamyshnyi A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. *Biomedicines*. 2023;11(10):2854. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854>.
 10. Bielenichev IF, Maslennikov SO, Dobrelia NV, Khromov OS, Holovakha ML, Ryzhenko VP et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol*. 2024;16(2):122–131. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.299862>.
 11. García-Monzón C, Majano PL, Zubia I, Sanz P, Apolinario A, Moreno-Otero R. Intrahepatic accumulation of nitrotyrosine in chronic viral hepatitis is associated with histological severity of liver disease. *J Hepatol*. 2000;32(2):331–338. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80080-x](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80080-x).
 12. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vílchez S et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2002;37(6):723–729. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00266-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00266-0).
 13. Кадин ДВ, Чумак БА, Филиппов АЕ, Шустов СБ. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса. *Кардиология*. 2015;55(8):26–29. Режим доступа: <https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II–III%20funkcionalnogo%20klassa.pdf>. Kadin DV, Chumak BA, Filippov AE, Shustov SB. Tiotriazoline in the Treatment of Stable Angina Pectoris of II–III Functional Class. *Kardiologiya*. 2015;55(8):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II–III%20funkcionalnogo%20klassa.pdf>.
 14. Савченко МА, Ярмолович ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. *Медицинские новости*. 2013;(9):69–74. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5629>. Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. Usage of thiotriazolium in outpatient practice: experience and prospects. *Meditsinskie Novosti*. 2013;(9):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5629>.
 15. Кастанаян АА, Карташова ЕА, Железняк ЕИ. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):84–90. Режим доступа: <https://www.therapeutic-j.ru/jour/article/viewFile/13/13>. Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2020;1(1):84–90. (In Russ.) Available at: <https://www.therapeutic-j.ru/jour/article/viewFile/13/13>.
 16. Карташова ЕА, Кастанаян АА, Нажева МИ, Жулитов АЮ, Железняк ЕИ. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):25–30. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>. Kartashova EA, Kastanayan AA, Nazheva MI, Zhulitov AYU, Zheleznyak EI. Effectiveness of thiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>.
 17. Савина НМ. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике. *Кардиология*. 2016;56(1):86–92. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Vozmozhnosti-primeneniya-miokardialnogo-citoprotektora-tiotriazolina-v-kardiologicheskoi-praktike.html>. Savina NM. The Possibility of Using Myocardial Cytoprotector Tiotriazoline in Cardiology Practice. *Kardiologiya*. 2016;56(1):86–92. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Vozmozhnosti-primeneniya-miokardialnogo-citoprotektora-tiotriazolina-v-kardiologicheskoi-praktike.html>.
 18. Солобуюкова НА, Макаров АА, Свищенко ЕП. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Медицина неотложных состояний*. 2015;(7):61–66. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42337>. Solobiyukova NO, Makarov AA, Svischenko YeP. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in stable forms of ischemic heart disease. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2015;(7):61–66. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42337>.
 19. Ташук ВК, Солобуюкова НА, Макаров АА. Эффективность препарата Тиотриазолин® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Медицина неотложных состояний*. 2016;(8):35–43. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44070>. Tashchuk VK, Solobiyukova NA, Makarov AA. Efficacy of the drug Tiotriazolin® in the complex treatment of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2016;(8):35–43. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44070>.
 20. Ташук ВК, Солобуюкова НА, Макаров АА. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин при остром коронарном синдроме. *Медицина неотложных состояний*. 2015;(6):48–54. Режим доступа: <https://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817>. Tashchuk VK, Solobiyukova NO, Makarov AA. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in acute coronary syndrome. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2015;(6):48–54. (In Russ.) Available at: <https://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817>.
 21. Касымов СЭ, Бахшалиев АБ, Алиева БА, Насирова СН. Влияние метаболитического препарата тиотриазолина на морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2017;(12):62–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ympbml>. Qasimov SE, Bakhshaliyev AB, Aliyeva BA, Nasirova SN. The influence of metabolic thiotriazolin to morphofunctional condition of the heart and the vessels in the patients with ischemic heart disease accompanied with high blood pressure. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(12):62–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ympbml>.
 22. Ткачев АВ, Девликамова ТА, Яндиева ЗХ, Макаренко АС. Оценка эффективности препарата тиотриазолин у больных с алкогольным гепатитом. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;(1):63–69. Режим доступа: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135>. Tkachev AV, Devlikamova TA, Yandieva ZKH, Makarenko AS. Evaluation of Drug Tiotriazoline in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;(1):63–69. (In Russ.) Available at: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135>.
 23. Голованова ЕВ, Колечкина ИА. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):96–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rwhgyd>. Golovanova EV, Kolechikina IA. Experience with thiotriazoline in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):96–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rwhgyd>.
 24. Клячин АИ, Румянцева ОИ. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфиний-метил-триазолил-тиоацетат) у больных с алкогольным поражением печени. *Вопросы наркологии*. 2011;(3):63–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/stvvpz>. Klyachin AI, Rumyantseva OI. An experience of application of thiotriazolinum (morpholinium-methyl-triazolil-thioacetat) in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Addiction Problems*. 2011;(3):63–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/stvvpz>.
 25. Pengfei Li, Hongwei Ji, Cheng S. Heart-liver axis implications of the new steatotic liver disease nomenclature. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(12):1071–1072. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00353-9).
 26. Полухина АВ, Винницкая ЕВ, Бордин ДС, Сандлер ЮГ. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(32):20–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yncudz>. Polukhina AV, Vinnitskaya YeV, Bordin DS, Sandler YuG. Non-alcoholic fatty liver disease have patients with comorbidities: the experience of therapy with the use of thiotriazolin. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(32):20–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yncudz>.
 27. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Симаненков ВИ, Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Бакулин ИГ и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН-1». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):10–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hqndym>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Simanenkov VI, Grinevich VB, Uspenskiy YuP, Bakulin IG et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hqndym>.

28. Кольцов АВ, Тыренко ВВ. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5304. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>.
Koltsov AV, Tyrenko VV. Cardioprotective effect of thiotriazolone in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5304. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>.
29. Шовкун ЛА, Кампос ЕД, Константинова АВ, Франчук ИМ, Володько НА. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;(1):87–91. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-1-87-91>.
Shovkun LA, Kampos ED, Konstantinova AV, Franchuk IM, Volodko NA. Efficiency pathogenetic treatment of patients with pulmonary tuberculosis with exudative type inflammatory tissue reaction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;(1):87–91. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-1-87-91>.
30. Думанский ЮВ, Кабанова НВ, Верхулецкий ИЕ, Синепупов НА, Осипов АГ, Синепупов ДН. Симпозиум «Острая печеночная недостаточность». *Медицина неотложных состояний*. 2012;(6):85–95. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34368>.
Dumanskiy YuV, Kabanova NV, Verkhuletskiy IE, Sinepupov NA, Osipov AG, Sinepupov DN. Symposium "Acute liver failure". *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2012;(6):85–95. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34368>.
31. Белая ИЕ. Маркеры оксидативного стресса у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(7):98–104. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-98-104>.
Belaya IE. The markers of oxidative stress in patients with acute myocardial infarction with non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(7):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-98-104>.
32. Белая ИЕ, Коломиец ВИ. Динамика показателей оксидативного стресса под влиянием тиотриазолина и эннерлива у пациентов с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени. В: Зинчук ВВ, Курбат МН, Пинский ЛЛ. *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины*. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, Луганский государственный медицинский университет; 2014. С. 6–19. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/14715>.
33. McCracken C, Raisi-Estabragh Z, Veldsman M, Raman B, Dennis A, Husain M et al. Multi-organ imaging demonstrates the heart-brain-liver axis in UK Biobank participants. *Nat Commun*. 2022;13(1):7839. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35321-2>.
34. Edin C, Ekstedt M, Karlsson M, Wegmann B, Warntjes M, Swahn E et al. Liver fibrosis is associated with left ventricular remodeling: insight into the liver-heart axis. *Eur Radiol*. 2024;34(11):7492–7502. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10798-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Маевская

Написание текста – М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько

Сбор и обработка материала – М.В. Маевская

Обзор литературы – М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько

Анализ материала – М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько

Редактирование – М.В. Маевская, С.В. Оковитый

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina V. Maevskaya

Text development – Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko

Collection and processing of material – Marina V. Maevskaya

Literature review – Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko

Material analysis – Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko

Editing – Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi

Approval of the final version of the article – Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; mvmaevskaya@me.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; sergey.okovityi@pharminnotech.com

Приходько Вероника Александровна, к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Diagnostic and Treatment Department, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia; Professor of the Research, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; sergey.okovityi@pharminnotech.com

Veronika A. Prikhodko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia; veronika.prikhodko@pharminnotech.com