

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕЛЬДОНИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК И МИТОХОНДРИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Хохлов А.Л.¹,
Ромашенко О.В.^{1,2},
Надеждин С.В.²,
Алферов П.К.^{2,3},
Стаценко Л.В.³

¹ Ярославский государственный медицинский университет (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Россия)

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет (308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Россия)

³ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 9/8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ромашенко Олеся Викторовна,
e-mail: RomashenkoOV@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Неоднозначная эффективность кардиоцитопротекторов и невысокий уровень доказательности их применения при ИБС обуславливают необходимость изучения их непосредственного влияния на жизнеспособность клеток для оценки цитопротекторной активности.

Цель исследования. Определение особенностей влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения.

Материалы и методы. Проводили обследование 31 пациента со стабильной стенокардией напряжения. Определяли показатели липидного профиля, антиоксидантной защиты, дыхательного контроля плазмы крови биохимическими методами. Исследовали жизнеспособность лейкоцитов крови и интенсивность свечения их митохондрий методом флуоресцентной микроскопии. Тестировали мельдоний *in vitro*. Проводили статистическую обработку данных.

Результаты. Обнаружили два варианта изменений жизнеспособности клеток под влиянием мельдония: в виде увеличения либо снижения данного показателя. Повышение жизнеспособности клеток происходило за счёт увеличения количества живых клеток у пациентов с нормальными значениями общего холестерина (ХС общ.) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при условии сохранения активности ферментов антиоксидантной защиты клеток (каталазы, супероксиддисмутазы), при преобладании процессов анаболизма. Снижение жизнеспособности клеток под влиянием мельдония происходило за счёт увеличения количества мёртвых клеток у пациентов с повышенными значениями ХС общего и ХС ЛПНП при условии истощения ферментативной активности антиоксидантной системы и преобладании процессов катаболизма. Величина флуоресценции митохондрий лейкоцитов крови в обоих случаях изменялась в сторону увеличения, но в первом случае всего на 3 %, а во втором – на 6 %.

Заключение. По данным исследования *in vitro*, мельдоний способен оказывать двоякое влияние на жизнеспособность клеток: повышать её либо снижать за счёт увеличения количества живых клеток либо мёртвых. Результирующий эффект мельдония зависит от индивидуальных метаболических характеристик конкретного пациента, состояния его энергетического обмена и антиоксидантной защиты клеток.

Ключевые слова: мельдоний, жизнеспособность клеток, митохондрии, пациенты, стенокардия напряжения, исследование *in vitro*, лейкоциты, персонализированная фармакотерапия

Статья поступила: 01.04.2025
Статья принята: 26.08.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Хохлов А.Л., Ромашенко О.В., Надеждин С.В., Алферов П.К., Стаценко Л.В. Особенности влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 92-103. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.9

FEATURES OF MELDONIUM EFFECT ON THE CELLS VIABILITY AND MITOCHONDRIA OF BLOOD LEUCOCYTES IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

**Khokhlov A.L.¹,
Romashchenko O.V.^{1,2},
Nadezhdin S.V.²,
Alferov P.K.^{2,3},
Statsenko L.V.³**

¹ Yaroslavl State Medical University
(Revolyutsionnaya str., 5, Yaroslavl 150000,
Russian Federation)

² Belgorod State National Research
University (Pobedy Str., 85, Belgorod
308015, Russian Federation)

³ Belgorod Regional Clinical Hospital
of St. Joasaph (Nekrasov Str., 9/8, Belgorod
308007, Russian Federation)

Corresponding author:

Olesya V. Romaschenko,
e-mail: RomashenkoOV@gmail.com

RESUME

Background. The ambiguous effectiveness of cardiocytoprotectors and the low level of evidence for their use in coronary heart disease (CHD) necessitate the study of their direct effect on cell viability for assessing cytoprotective activity.

The aim. To determine the specific effects of meldonium on the cells viability and mitochondria of blood leukocytes in patients with angina pectoris.

Materials and methods. Thirty-one patients with stable angina were examined. The lipid profile, antioxidant protection, and respiratory control of blood plasma were determined using biochemical methods. The viability of blood leukocytes and the fluorescence intensity of their mitochondria were studied using fluorescence microscopy. Meldonium was tested in vitro. Statistical data processing was performed.

Results. Two variants of changes in cell viability under the influence of meldonium were found: in the form of an increase or decrease in this indicator. An increase in cell viability occurred due to an increase in the number of living cells in patients with normal values of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), provided that the activity of antioxidant cell protection enzymes (catalase, superoxide dismutase) was maintained, with the prevalence of anabolism processes. A decrease in cell viability under the influence of meldonium occurred due to an increase in the number of dead cells in patients with elevated values of total cholesterol and LDL-C, provided that the enzymatic activity of the antioxidant system was depleted and catabolism processes prevailed. The value of mitochondrial fluorescence of blood leukocytes in both cases changed towards an increase, but in the first case only by 3 %, and in the second – by 6 %.

Conclusion. According to in vitro studies, meldonium can have a dual effect on cell viability – either increasing or decreasing it by increasing the number of living or dead cells. The resulting effect of meldonium depends on the individual metabolic characteristics of a particular patient, the state of their energy metabolism and antioxidant protection of cells.

Key words: meldonium, cell viability, mitochondria, patients, angina, in vitro study, leukocytes, personalized pharmacotherapy

Received: 01.04.2025
Accepted: 26.08.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Khokhlov A.L., Romashchenko O.V., Nadezhdin S.V., Alferov P.K., Statsenko L.V. Features of meldonium effect on the cells viability and mitochondria of blood leukocytes in patients with angina pectoris. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 92-103. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.9

ВВЕДЕНИЕ

Направление цитопротекторной терапии при ишемической болезни сердца (ИБС) имеет глубокое патогенетическое обоснование [1, 2]. Поскольку ишемия миокарда непременно сопровождается гипоксией, развивается вторичная митохондриальная дисфункция клеток и энергодифицит, что требует медикаментозной коррекции [3, 4, 5, 6].

В современных клинических рекомендациях по лечению стабильной стенокардии напряжения препаратами метаболического ряда отводится второстепенная роль после базисных средств (адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, статинов, нитратов и др.), уровень доказательности их применения – IIa [7], хотя в более ранних версиях Европейских и Отечественных рекомендаций этот уровень был ниже – IIb [8].

В упомянутых клинических рекомендациях значатся только два лекарственных препарата с цитопротекторной активностью: триметазидин и ранолазин [7, 8], хотя современная палитра метаболических корректоров, используемых при ИБС, гораздо шире (мельдоний, этоксидол, мексикор и др.) [4, 9].

Мы убеждены, что препараты метаболического ряда требуют индивидуализированного подхода к назначению, поскольку имеются данные об их неоднозначной эффективности у различных больных [10, 11, 12]. Известно, что персонализированное использование лекарственных средств значительно повышает эффективность и безопасность медикаментозной терапии [13], в том числе у пациентов со стенокардией напряжения, что обозначено в «бриллиантовой» концепции лечения данной патологии [1, 2].

Традиционно критериями эффективности метаболических корректоров считаются клинические признаки: уменьшение количества приступов стенокардии, повышение физической активности, уменьшение потребности в нитратах [9, 12, 14]. При этом метаболические корректоры всегда назначаются в комплексе с базисными лекарственными средствами (бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, нитратами и др.) в связи с требованиями клинических рекомендаций [7, 8], поэтому однозначно судить об их цитопротекторных свойствах в клинике весьма затруднительно.

Ранее нами был предложен способ оценки цитопротекторной активности лекарственных препаратов по непосредственному их влиянию на жизнеспособность клеток в пробах *in vitro* [15]. С помощью данного способа мы решили оценить цитопротекторные свойства мельдония у пациентов с ИБС, одного из наиболее часто используемых в клинике цитопротекторов [4, 9, 16]. Учёные описывают «наднормозность» мельдония в связи с полученными положительными клиническими эффектами данного метаболического корректора при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, неврологических нарушениях, заболеваниях дыхательной системы, глаз, при постинфекционной астении и прочее [14, 17, 18].

Данная статья посвящена изучению характера влияния препарата метаболического ряда мельдония на жизнеспособность клеток и энергетическое состояние митохондрий у пациентов со стенокардией напряжения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение особенностей влияния мельдония на жизнеспособность клеток и митохондрии лейкоцитов крови пациентов со стенокардией напряжения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения кардиологии № 1 Областной клинической больницы Свяителя Иосафа города Белгорода проводили обследование 31 пациента с ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса. Среди больных было 20 женщин и 11 мужчин в возрасте от 49 до 81 года (в среднем $65,0 \pm 1,9$ лет).

Дизайн исследования пациентов включал в себя:

1. Определение липидного профиля: общего холестерина в крови (ХС общ.), холестерина высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) с расчётом коэффициента атерогенности плазмы крови (Кат.).

2. Исследование концентрации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в плазме крови с расчётом показателя «дыхательного контроля» как соотношения АТФ/АДФ методом спектрофотометрического анализа.

3. Определение активности ферментов системы антиоксидантной защиты крови – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови методом спектрофотометрического анализа.

4. Исследование жизнеспособности клеток на модели лейкоцитов периферической крови больных [19] с расчётом количества живых и мёртвых клеток в поле зрения, а также их соотношения с введением понятия «индекса жизнеспособности клеток» (ИЖ) с определением интенсивности флуоресценции митохондрий при помощи метода флуоресцентной микроскопии на инвертированном микроскопе Eclipse Ti-U (компания Nikon). Применяли флуоресцентные красители: для окраски живых клеток – Calcein AM (компания Invitrogen, США), для окраски мёртвых клеток – Ethidium bromide (компания Sigma-Aldrich, США), для оценки митохондриального мембранного потенциала – MitoTracker™ Red CMXRos (компания Invitrogen, США). Для оценки результатов флуоресцентной микроскопии применяли специализированное программное обеспечение EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (компания Nikon).

5. Тестирование мельдония на предмет влияния на жизнеспособность лейкоцитов крови пациентов *in vitro*, создавая «терапевтическую» концентрацию препарата в лунках, эквивалентную введению 5 мл 10 % раствора мельдония внутривенно пациенту.

Применяли оригинальный препарат «Милдронат»™ (Grindex, Латвия). Цитопротекторный эффект препарата оценивали по разработанному нами способу на основании динамики индекса жизнеспособности лейкоцитов [15]. Применяли два вида контроля: 1) отрицательный контроль в виде лунок, не содержащих лекарственный препарат, и 2) положительный контроль в виде лунок, в которые вносили 6 % раствор диметилсульфоксида (ДМСО) с доказанным цитотоксическим свойством в виде стимулирования клеточной гибели по типу некроза либо апоптоза [20]. При разработке схемы эксперимента руководствовались учебным пособием Митрошиной Е.В. с соавт. (2015) [21]. В общей сложности было проанализировано 12 тысяч клеток.

6. Статистический анализ данных. Применяли методы вариационной статистики с расчётом среднего арифметического значения, ошибки средней, достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента. Выполняли корреляционный анализ данных. Применяли метод прогностического анализа Вальда. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки результатов флуоресцентной микроскопии применяли специализированное программное обеспечение EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (компания Nikon).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа (Протокол № 3 от 24.03.2018). Каждый пациент перед забором анализа крови ознакомился и подписал информированное согласие. Часть исследования, касающаяся изучения жизнеспособности клеток и тестирования мельдония *in vitro* при помощи флуоресцентной микроскопии, была выполнена на базе НИЛ «Клеточные,

вспомогательные репродуктивные и ДНК технологии», НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование мельдония *in vitro* показало наличие двух вариантов изменения жизнеспособности лейкоцитов крови пациентов с ИБС в ответ на введение данного метаболического корректора в терапевтической концентрации в лунки: в виде повышения жизнеспособности клеток (у 40 % пациентов) и в виде снижения данного показателя (у 60 % больных). Сравнительный анализ между образовавшимися двумя группами пациентов показал наличие ряда достоверных различий, которые отображены в таблице 1 и в таблице 2.

Согласно данным, представленным в таблице 1, в группе пациентов, у которых введение мельдония в терапевтической концентрации в лунки приводило к повышению жизнеспособности клеток, увеличение индекса жизнеспособности происходило исключительно и достоверно за счёт увеличения количества живых клеток, при этом количество мёртвых клеток оставалось практически неизменным. Этот вариант изменения жизнеспособности клеток под влиянием мельдония представлен на рисунках 1 и 2. В группе пациентов, у которых введение мельдония в лунки приводило к снижению жизнеспособности клеток, индекс жизнеспособности изменялся исключительно и достоверно за счёт увеличения количества мёртвых клеток, при этом количество живых клеток оставалось практически неизменным.

ТАБЛИЦА 1

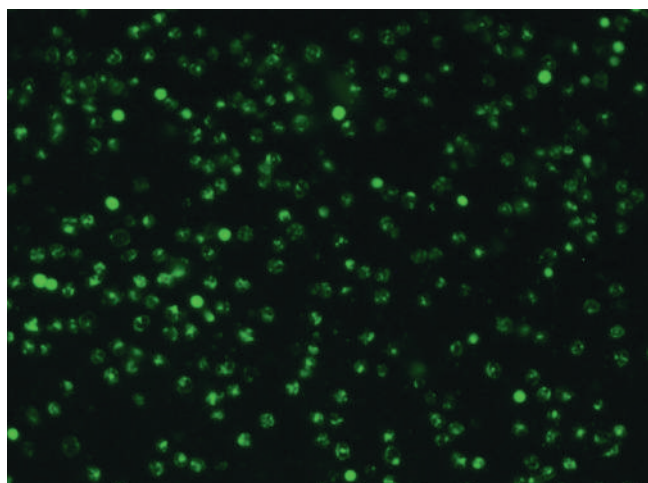
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКОЙ ИНДЕКСА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В ЛУНКИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КОЛИЧЕСТВА ЖИВЫХ И МЁРТВЫХ КЛЕТОК

TABLE 1

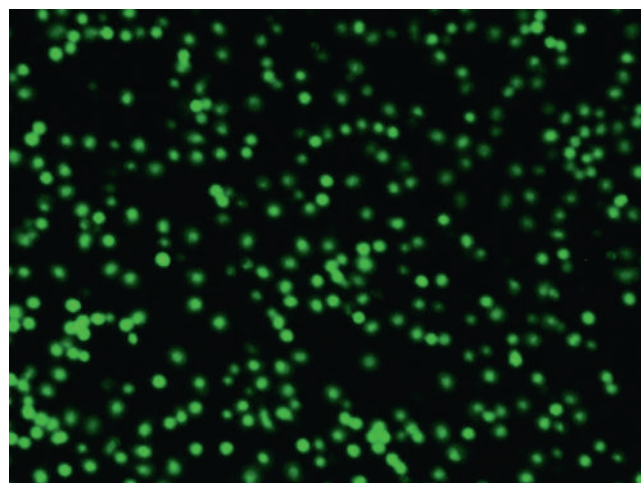
COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENT GROUPS WITH DIFFERENT DYNAMICS OF CELL VIABILITY INDEX IN RESPONSE TO THE INTRODUCTION OF MELDONIUM INTO WELLS BASED ON THE NUMBER OF LIVING AND DEAD CELLS

№ п/п	Показатель	Пациенты со снижением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=18)	Пациенты с повышением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=13)
1.	Количество живых клеток в поле зрения в исходном состоянии	156,78±20,87	105,31±12,29*
2.	Количество живых клеток в поле зрения после введения мельдония	160,06±16,38	186,46±23,80*
3.	Количество мёртвых клеток в поле зрения в исходном состоянии	68,55±7,92*	68,15±9,45
4.	Количество мёртвых клеток в поле зрения после введения мельдония	115,83±15,78*	69,00±11,62
5.	Индекс жизнеспособности клеток в исходном состоянии	0,52±0,04 [#]	0,29±0,10 [#]
6.	Индекс жизнеспособности клеток после введения мельдония	0,26±0,07 ^{##}	0,62±0,05 ^{##}

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателя в исходном состоянии и после введения мельдония внутри одной группы; [#] $p < 0,05$ и ^{##} $p < 0,001$ при сравнении показателя между двумя группами пациентов.



A



B

РИС. 1.

Флуоресценция живых клеток – лейкоцитов крови – пациентов с ИБС (краситель Calcein AM (компания Invitrogen, США), флуоресцентная микроскопия, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской живых клеток (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС в исходном состоянии (A) и после введения мельдония в «терапевтической концентрации» в лунки (B))

FIG. 1.

Fluorescence of living cells – blood leukocytes – of patients with coronary heart disease (Calcein AM dye (Invitrogen, USA), fluorescence microscopy, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of living cells (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in the initial state (A) and after the introduction of meldonium at a “therapeutic concentration” into the wells (B)).

ТАБЛИЦА 2

ИНТЕНСИВНОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ МИТОХОНДРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕЛЬДОНИЯ *IN VITRO*

TABLE 2

MITOCHONDRIAL FLUORESCENCE INTENSITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER ADMINISTRATION OF MELDONIUM *IN VITRO*

Показатель	Повышение жизнеспособности клеток под влиянием мельдония		Снижение жизнеспособности клеток под влиянием мельдония	
	Исходное состояние	После введения мельдония	Исходное состояние	После введения мельдония
Интенсивность митохондриальной флуоресценции, отн. ед.	119,75±6,25	123,32±7,83	120,28±4,93	127,68±9,46

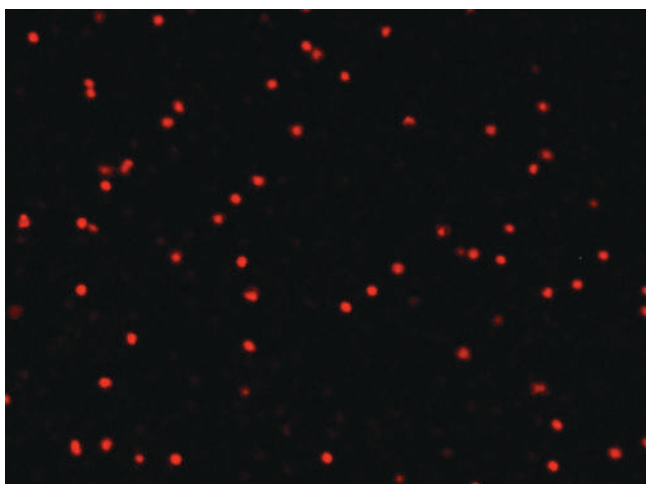
Исследовали интенсивность флуоресценции митохондрий лейкоцитов крови пациентов. Данные приведены в таблице 2. Микрофотография полей зрения с окраской митохондрий лейкоцитов крови в исходном состоянии и после введения в лунки мельдония представлена на рисунке 3.

Между группами не было обнаружено статистически достоверных различий по абсолютным показателям величины флуоресценции митохондрий как в исходном состоянии, так и после введения мельдония *in vitro*. Однако сравнительный анализ изменений в процентном отношении показал, что после введения мельдония в пробы в случае повышения жизнеспособности клеток, прирост флуоресценции составил 3 %, а в случае уменьшения жизнеспособности клеток, прирост флуоресценции составил 6 %, что в два раза больше.

Показатель величины флуоресценции отражает состояние трансмембранного потенциала митохондрий. Умеренное возрастание показателя флуоресценции митохондрий может свидетельствовать

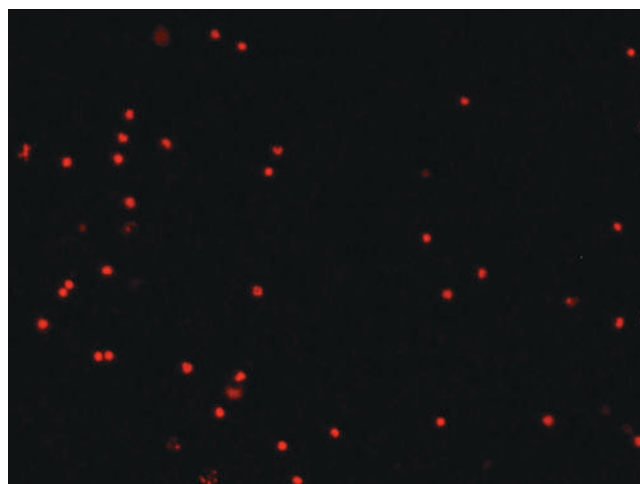
об интенсификации тканевого дыхания, повышении энергопродукции, улучшении функции митохондрий. Значительное повышение флуоресценции митохондрий свидетельствует о накоплении реактивных форм кислорода, активации перекисного окисления липидов, что может сопровождаться разрывами митохондриальных и клеточных мембран и гибелью клеток [5].

С выдвинутым теоретическим предположением согласуются данные нашего исследования. Так, добавление химического вещества с доказанными цитотоксическими свойствами (6 % раствора диметилсульфоксида) в лунки с лейкоцитарной взвесью приводило к достоверному увеличению интенсивности свечения лейкоцитов до $130,37 \pm 5,43$ отн. ед., что достоверно выше уровня флуоресценции интактных клеток – $119,97 \pm 4,11$ отн. ед. ($p < 0,05$). Известно, что ДМСО в применённой нами концентрации обладает выраженными прооксидантными свойствами и способен стимулировать гибель клеток [20]. Более того, нами



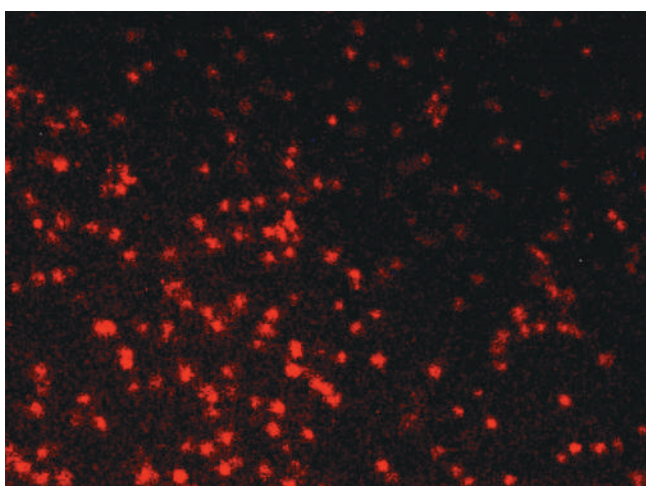
A

РИС. 2. Флуоресценция мёртвых клеток – лейкоцитов крови – пациентов с ИБС (краситель Ethidium bromide (компания Sigma-Aldrich, США), флуоресцентная микроскопия, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской мёртвых клеток (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС в исходном состоянии (A) и после введения мeldonium в «терапевтической концентрации» в лунки (B)).



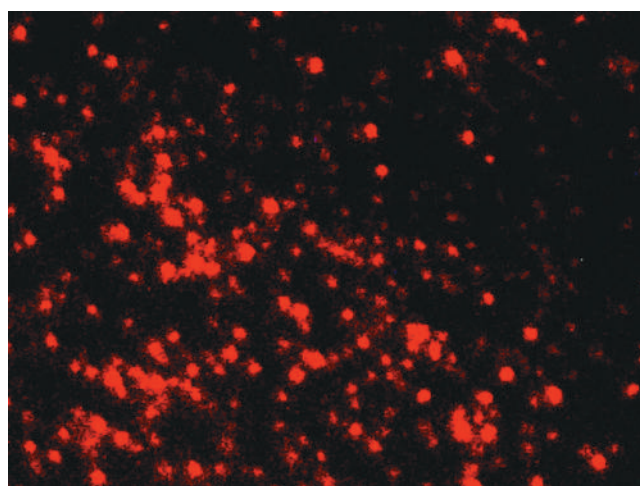
B

FIG. 2. Fluorescence of dead cells – blood leukocytes – of patients with coronary heart disease (Ethidium bromide dye (Sigma-Aldrich, USA), fluorescence microscopy, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of dead cells (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in the initial state (A) and after the introduction of meldonium at a “therapeutic concentration” into the wells (B))



A

РИС. 3. Флуоресценция митохондрий живых клеток – лейкоцитов крови – пациентов с ИБС (краситель MitoTracker™ Red CMXRos (компания Invitrogen, США), флуоресцентная микроскопия, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской митохондрий живых клеток (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС в исходном состоянии (A) и после введения мeldonium в «терапевтической концентрации» в лунки (B))



B

FIG. 3. Fluorescence of mitochondria of living cells – blood leukocytes – of patients with coronary heart disease (MitoTracker™ Red CMXRos dye (Invitrogen, USA), fluorescence microscopy, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of mitochondria of living cells (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in the initial state (A) and after the introduction of meldonium at a “therapeutic concentration” into the wells (B))

были обнаружены агрегированные склейки лейкоцитов, образование конгломератов клеток (рис. 4(A)), что свидетельствует о существенном повреждении мембран и гибели клеток. Окраска лунок с 6 % раствором ДМСО Calcein AM и Ethidium bromide ясно показывает значительное количественное преобладание мёртвых клеток над живыми, что видно на рисунках 4(B) и 4(C).

При сравнительном анализе групп пациентов с различной реакцией лейкоцитов крови на введение

мельдония обнаружили ряд различий по показателям липидного профиля (Табл. 3).

Проведенный прогностический анализ Вальда показал наиболее высокую значимость таких показателей липидного профиля как общий холестерин и ХС ЛПНП в прогнозировании характера влияния мeldonия на жизнеспособность клеток пациентов с ИБС, что показано в таблице 4.

Согласно данным, представленным в таблицах 3 и 4, мeldonий проявляет цитопротекторное

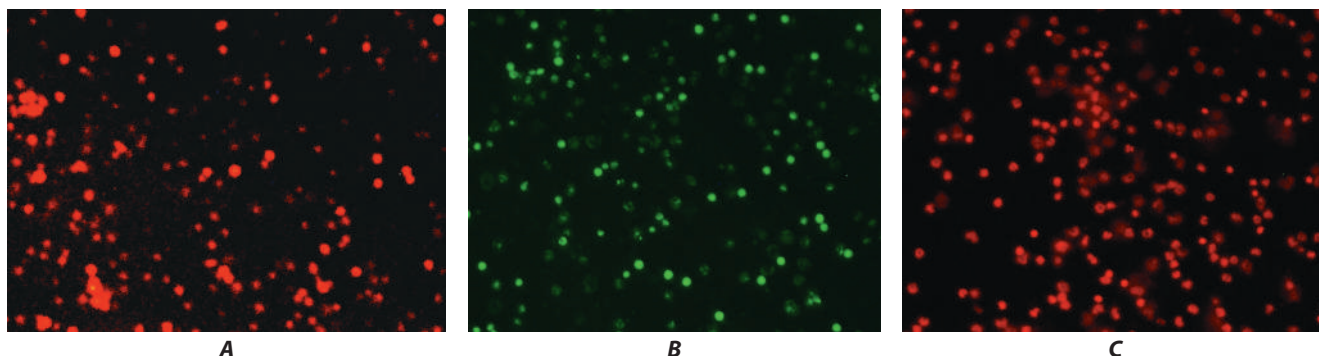


РИС. 4.
Флуоресцентная микроскопия лейкоцитов крови пациентов с ИБС при добавлении *in vitro* 6 % раствора диметилсульфоксида (ДМСО) – положительный контроль, увеличение в 200 раз. Микрофотография полей зрения с окраской митохондрий (А), живых (В) и мёртвых клеток (С) (лейкоцитов крови) пациентов с ИБС

FIG. 4.
Fluorescence microscopy of blood leukocytes from patients with coronary heart disease with the addition *in vitro* of 6 % dimethyl sulfoxide (DMSO) solution – positive control, 200x magnification. Micrograph of the fields of vision with staining of mitochondria (A), live (B) and dead cells (C) (blood leukocytes) of patients with coronary heart disease in wells

ТАБЛИЦА 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКОЙ ИНДЕКСА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В ЛУНКИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ

TABLE 3
COMPARATIVE ANALYSIS OF PATIENT GROUPS WITH DIFFERENT DYNAMICS OF CELL VIABILITY INDEX IN RESPONSE TO THE INTRODUCTION OF MELDONIUM INTO THE WELLS ACCORDING TO BLOOD LIPID PROFILE INDICATORS

№ п/п	Показатель	Пациенты со снижением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=18)	Пациенты с повышением жизнеспособности клеток под действием мельдония (n=13)
1.	ХС общий, ммоль/л	5,80±0,47 [§]	4,50±0,51 [§]
2.	ХС ЛПНП, ммоль/л	3,40±0,39*	2,04±0,51*
3.	ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,94±0,11	0,85±0,23
4.	ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,15	1,47±0,25
5.	ТГ, ммоль/л	2,02±0,24	1,87±0,50
6.	Коэффициент атерогенности	3,39±0,44 [§]	2,49±0,49 [§]

Примечание: **p* < 0,05 (достоверные различия); [§]*p* < 0,1 (тенденция) при сравнении групп больных по выбранному показателю.

свойство, повышая жизнеспособность клеток, у пациентов с нормальными и низкими значениями общего холестерина и ХС ЛПНП, и не проявляет такового при высоких значениях данных показателей. Обнаруженное явление соответствует предложенной нами ранее общей концепции пациент-ориентированного подхода к использованию препаратов метаболического ряда у пациентов с ИБС, согласно которой мельдоний как «переключатель» обмена веществ с жирового типа на углеводный, проявляет свои цитопротекторные свойства только в углеводные фазы активации и резистентности общего адаптационного синдрома и не проявляет такового в жировую фазу истощения общего адаптационного синдрома [22].

С целью выявления закономерностей в изменении количества живых и мёртвых клеток под влиянием мельдония у пациентов с ИБС проводили корреляционный анализ данных. Обнаружили ряд достоверных

взаимосвязей между показателями количества живых и мёртвых клеток после введения мельдония и факторами дыхательного контроля плазмы крови, активности ферментов антиоксидантной защиты клеток, липидным профилем (данные представлены в таблице 5).

Судя по результатам корреляционного анализа, мельдоний повышает количество живых клеток при соблюдении нескольких условий: исходно большого количества живых клеток, при преобладании в липидном спектре липопротеидов высокой плотности, при достаточной активности системы антиоксидантной защиты клеток и при преобладании процессов анаболизма. Мельдоний повышает количество мёртвых клеток при следующих условиях: достаточно большого исходного количества мёртвых клеток, при низких значениях ХС ЛПВП, при низкой активности системы антиоксидантной защиты клеток и при преобладании процессов катаболизма.

ТАБЛИЦА 4

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО СВОЙСТВА МЕЛЬДОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

TABLE 4

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LIPID PROFILE PARAMETERS FOR THE MANIFESTATION OF THE CYTOPROTECTIVE PROPERTIES OF MELDONIUM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

№ п/п	Показатель	Диапазон значений	Прогностический коэффициент	Коэффициент информативности
1.	ХС общий, ммоль/л	<5,3	3	1,68
		>=5,3	-5	
2.	ХС ЛПНП, ммоль/л	<2	6	3,13
		>=2	-5	

ТАБЛИЦА 5

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ПЛЕЯДА ДАННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВОМ ЖИВЫХ И МЁРТВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ *IN VITRO* И ПАРАМЕТРАМИ ДЫХАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС

TABLE 5

CORRELATION DATA CONSTELLATION OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE NUMBER OF LIVING AND DEAD CELLS AFTER THE ADMINISTRATION OF MELDONIUM *IN VITRO* AND THE PARAMETERS OF RESPIRATORY CONTROL, ANTIOXIDANT PROTECTION AND THE LIPID PROFILE OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

	Параметры взаимосвязи	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность коэффициента корреляции (p)
Количество живых клеток после введения мельдония <i>in vitro</i>	Исходное количество живых клеток	0,66	<0,05
	ХС общий, ммоль/л	0,41	<0,05
	ХС ЛПВП, ммоль/л	0,93	<0,05
	Дыхательный контроль: АТФ/АДФ плазмы крови	-0,45	<0,05
	Каталаза крови, мккатал/л	0,37	<0,05
	Супероксиддисмутаза крови, у.е./мин*мл	0,33	<0,05
	Исходное количество мёртвых клеток	0,80	<0,05
Количество мёртвых клеток после введения мельдония <i>in vitro</i>	ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,30	<0,05
	Дыхательный контроль: АТФ/АДФ плазмы крови	0,28	<0,05
	Каталаза крови, мккатал/л	-0,31	<0,05
	Супероксиддисмутаза крови, у.е./мин*мл	-0,55	<0,05

Полученные данные соответствуют, во-первых, выдвинутой нами ранее общей концепции пациент-ориентированного подхода к применению метаболических корректоров у пациентов с ИБС, а во-вторых, свидетельствуют о возможном непосредственном влиянии мельдония на систему контроля качества митохондрий, о чём следует сказать отдельно.

Так, известно, что в поддержании клеточного гомеостаза и выживаемости клеток важную роль играет

система контроля качества митохондрий [23]. Поврежденные, аномальные или дисфункциональные митохондрии разрушаются в результате митохондриальной аутофагии, в то время как для удовлетворения клеточных потребностей новые митохондрии пополняются за счет митохондриального биогенеза. Система контроля качества митохондрий регулирует динамику процессов расщепления старых и синтеза новых митохондрий [24, 25].

На начальных этапах развития ишемии миокарда в связи с ограничением притока кислорода происходит оптимизация энергообмена за счёт стимуляции анаэробного гликолиза и биогенез митохондрий для увеличения количества митохондрий — это внутренний механизм кардиоцитопротекции [23, 26]. При прогрессировании ишемии миокарда наблюдается смещение равновесия в сторону усиления процессов уничтожения митохондрий путём аутофагии ввиду накопления реактивных форм кислорода и снижения процессов синтеза новых митохондрий [25]. В результате уменьшения количества митохондрий развивается энергодефицит внутри клеток сердца.

Потенциальной терапевтической мишенью кардиоцитопротекторов является подавление процесса избыточного уничтожения митохондрий и стимуляция синтеза новых органелл энергопродукции [23, 25]. За рубежом более 30 лет проводится поиск «идеального» кардиоцитопротектора, обладающего указанным свойством. Однако до сих пор такого идеального препарата не найдено, в связи с чем предлагаются иные подходы в виде трансплантации митохондрий, например [23, 27].

В России и странах постсоветского пространства с кардиоцитопротекторной целью традиционно используются лекарственные препараты из различных фармакологических групп, обладающие определённым влиянием на энергетический обмен внутри кардиомиоцитов [3, 4, 7, 9]. Так, мельдоний, предмет нашего исследования, регулирует энергетический обмен внутри клеток путём ингибирования β -окисления свободных жирных кислот, вследствие чего активируется процесс извлечения энергии из углеводов. Гликолиз требует меньше кислорода и потому «хорошо работает» в условиях ишемии миокарда [4, 9, 14, 16]. Мельдоний блокирует биосинтез карнитина из гамма-бутиробетаина, вследствие чего не только уменьшается количество переносчика свободных жирных кислот карнитина и реализуется энергосберегающий эффект препарата, но и накапливается гамма-бутиробетаин, который раздражает ацетилхолиновые рецепторы и стимулирует биосинтез оксида азота (NO), эндотелиального фактора вазодилатации [28]. В ряде работ описаны клинические эффекты дополнительного антиишемического и гипотензивного действия мельдония вследствие накопления оксида азота [9, 14, 16].

Физиологическая роль оксида азота неоднозначна и зависит от концентрации данной молекулы. Так, в умеренных количествах NO обладает положительными свойствами вазодилатации, адаптации к ишемии, антиагрегационными эффектами. Однако в высоких концентрациях оксид азота оказывает токсическое действие на клетки и генетический аппарат, поскольку реагирует с супероксиданионом, в результате чего образуется еще более токсичный пероксинитрит и запускается каскад реакций перекисного окисления липидов биомембран [28, 29]. Указанное обстоятельство, с нашей точки зрения, поясняет обнаруженную нами

способность мельдония влиять на жизнеспособность клеток двояко – не только её повышать, но и снижать.

Кроме того, оксид азота является медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным фактором адаптации, который, однако, проявляет свои положительные свойства исключительно при условии сохранения резервов к адаптации [29, 30]. В этой связи можно говорить о способности мельдония стимулировать адаптивные процессы при ишемии миокарда, которые реализуются положительным образом исключительно при условии сохранения адапционных резервов у конкретных пациентов [9], что было показано в ряду наших предыдущих работ [10, 22].

По всей видимости, мельдоний стимулирует систему контроля качества митохондрий. В случае если данная система находится в состоянии активации процесса биогенеза митохондрий, то мельдоний стимулирует образование новых митохондрий, из-за чего повышается их количество внутри клеток, возрастает энергетический потенциал и улучшается клиническая картина. В противном случае, когда динамическое равновесие системы контроля качества митохондрий смещено в сторону избыточной активности аутофагии митохондрий, мельдоний способен стимулировать именно этот процесс. Снижение жизнеспособности клеток, вероятнее всего, может сопровождаться ухудшением клинической картины с прогрессированием основного заболевания, что может наблюдаться при длительном применении энерготропных препаратов [3].

Поскольку наше исследование было экспериментальным, мельдоний тестировали в пробах *in vitro*, а не назначали пациентам, у нас не было возможности отследить варианты клинической эффективности применения данного лекарственного препарата у пациентов с различной динамикой индекса жизнеспособности.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости и перспективах продолжения работ в направлении персонализированного применения мельдония у пациентов с ИБС в качестве цитопротектора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным исследования *in vitro* мельдоний способен оказывать двоякое влияние на жизнеспособность клеток: повышать её либо снижать за счёт увеличения количества живых клеток либо мёртвых. Результирующий эффект мельдония зависит от индивидуальных метаболических характеристик конкретного пациента, состояния его энергетического обмена и антиоксидантной защиты клеток.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глезер М.Г., Карпов Ю.А., Перепеч Н.Б., Галявич А.С. Современные подходы к симптоматической терапии хронической ишемической болезни сердца. Атмосфера. Новости кардиологии. 2019; 4: 21-26. [Glezer MG, Karpov YuA, Perepech NB, Galyavich AS. Modern approaches to symptomatic treatment of chronic ischemic heart disease. *Atmosphere. Cardiology news*. 2019; 4: 21-26. (In Russ.).] doi: 10.24411/2076-4189-2019-12171
2. Сизова Ж.М. Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения. *Медицинский совет*. 2021; 4: 34-40. [Sizova ZhM. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of stable angina: difficult questions – simple solutions. *Medical advice*. 2021; 4: 34-40. (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40
3. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 19(1): 41-55. [Novikov VYe, Levchenkova OS, Ivantsova YeN. Prospects for the use of antihypoxants in the treatment of mitochondrial dysfunctions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020; 19(1): 41-55. (In Russ.).]
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021; 14: 110-117. [Statsenko MYe, Turkina SV, Lopushkova YuYe. New data on a well-known drug: focus on meldonium. *Medical advice*. 2021; 14: 110-117. (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
5. Lee WE, Genetzakis E, Figtree GA. Novel Strategies in the Early Detection and Treatment of Endothelial Cell-Specific Mitochondrial Dysfunction in Coronary Artery Disease. *Antioxidants*. 2023; 12: 1359. doi: 10.3390/antiox12071359
6. Huang Y, Zhou B. Mitochondrial Dysfunction in Cardiac Diseases and Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2023; 11: 1500. doi: 10.3390/biomedicines11051500
7. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(9): 166-229. [Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, Akchurin RS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(9): 166-229. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296
9. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. *Милдронат в кардиологии. Обзор исследований*. 2013. Издательство АО «Гриндекс», Рига – 76р. [Dzerve VYa, Kalvinsh IYa. *Mildronate in cardiology. Research review*. 2013; Publishing house JSC "Grindeks", Riga – 76p. (In Russ.).]
10. Romaschenko OV, Pokrovsky MV, Nadezhdin SV, Rumbesht VV, Zhernakova NI, Alferov PK, et al. Personalized approaches to the use of Meldonium as a cytoprotector in patients with coronary heart disease. *Nveo-natural volatiles & essential oils Journal*. 2021; 8(4): 3675-3685.
11. Romaschenko OV, Pokrovsky MV, Nadezhdin SV, Kukes VG, Zhernakova NI, Alferov PK, et al. The cytoprotective property of ethoxidol in patients with coronary heart disease. *HIV Nursing*. 2022; 22(2): 69-75. doi: 10.31838/hiv22.02.15
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Возможности применения антигипоксантов при митохондриальных дисфункциях. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 19(1): 41-55. [Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020; 19(1): 41-55. (In Russ.).]
13. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магнитская О.В., Толкачев Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016; 1(57): 1-11. [Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Tolkachev BE. Personalized medicine: evolution of methodology and the problems of practical implementation. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2016; 1(57): 1-11. (In Russ.).]
14. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57-61. [Nedogoda SV. Meldonium as a supranosological drug. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57-61. (In Russ.).] doi: 10.26442/20751753.2020.5.200208
15. Покровский М.В., Ромащенко О.В., Надеждин С.В., Морозова А.В., Саввина Ю.А. Метод определения цитопротекторных свойств лекарственного средства. Сертификат ноу-хау № 336 от 9 ноября 2020 г. Белгород, НИУ «БелГУ». [Pokrovsky MV, Romashchenko OV, Nadezhdin SV, Morozova AV, Savvina YuA. Method for determining the cytoprotective properties of a medicinal product. *Know-how certificate* No. 336 dated November 9, 2020. Belgorod, National Research University "BelGU". (In Russ.).]
16. Ларина В.Н., Карпенко Д.Г. Метаболическая и цитопротекторная направленность мельдония на фоне multimорбидности. *Врач*. 2022; 33(4): 56-62. [Larina VN, Karpenko DG. Metabolic and cytoprotective effects of meldonium against the background of multimorbidity. *Doctor*. 2022; 33(4): 56-62. (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2022-04-08
17. Bellman V. Unlocking the Potential of Meldonium: From Performance Enhancement to Therapeutic Insights. *Psychoactives*. 2024; 3: 235-247. doi: 10.3390/psychoactives3020015
18. Вёрткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычёва А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия*. 2020; 7(41): 68-76. [Vertkin AL, Shishkova VN, Sycheva AS, Kebina AL, Nosova AV, Uryanskaya KA. Possibilities of metabolic support during coronavirus infection.

Therapy. 2020; 7(41): 68-76. (In Russ.]. doi: 10.18565/therapy.2020.7.XX-XX

19. Khokhlov AL, Romaschenko OV, Rumbesht VV, Yakunchenko TI, Zhernakova NI, Zakirova LR, et al. Leukocyte as an adequate model for studying changes in energy metabolism in heart cells under the influence of cardiocytotoprotectors in myocardial ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.12

20. Dlundla PV, Jack B, Viraragavan A, Pheiffer C, Johnson R, Louw J, et al. A dose-dependent effect of dimethyl sulfoxide on lipid content, cell viability and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicology Reports*. 2018; 5: 1014-1020. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.10.002

21. Митрошина Е.В., Мищенко Т.А., Ведунова М.В. Определение жизнеспособности клеточных культур. *Методическое пособие*. 2015; 21с. [Mitroshina EV, Mishchenko TA, Vedunova MV. Determination of the viability of cell cultures. *Study guide*. 2015; 21p. (In Russ.)].

22. Хохлов А.Л., Ромащенко О.В., Румбешт В.В., Алфёров П.К., Грищенко Н.Д., Горбач Т.В. Общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023; 1(3): 1-14. [Khokhlov AL, Romashchenko OV, Rumbesht VV, Alferov PK, Grishchenko ND, Gorbach TV. General concept of a patient-oriented approach to the use of drugs agents with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023; 1(3): 1-14. (In Russ.)]. doi:10.37489/2949-1924-0019

23. Zhou M, Yu Y, Luo X, Wang J, Lan X, Liu P. Myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutics from a mitochondria-centric perspective. *Cardiology*. 2021; 146(6): 781-792. doi: 10.1159/000518879

24. Bai Y, Wu J, Yang Z, Wang X, Zhang D, Ma J. Mitochondrial quality control in cardiac ischemia/reperfusion injury: new insights into mechanisms and implications. *Cell Biol Toxicol*. 2023; 39(1): 33-51. doi: 10.1007/s10565-022-09716-2

25. Liu BH, Xu CZ, Liu Y, Lu ZL, Fu TL, Li GR, et al. Mitochondrial quality control in human health and disease. *Mil Med Res*. 2024; 11(1): 32. doi: 10.1186/s40779-024-00536-5

26. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018; 19(2): 121-35.

27. Baharvand F, Roudkenar MH, Pourmohammadi-Bejarpasi Z, Najafi-Ghalehlou N, Feizkhah A, Aliabadi SB, et al. Safety and efficacy of platelet-derived mitochondrial transplantation in ischaemic heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2024; 410: 132227. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132227

28. Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2023; 28: 21. doi: 10.1186/s11658-023-00423-2

29. Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т. Малышев И.Ю., Ванин А.Ф. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе. *Патогенез*. 2012; 10(2): 19-27. [Manukhina EB, Downey GF, Mallett RT, Malyshev IYu, Vanin AF. Nitric oxide (NO) depot and its adaptive role in the cardiovascular system. *Pathogenesis*. 2012; 10(2): 19-27. (In Russ.)].

30. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2000; 86(10): 1283-1292. [Manukhina EB, Malyshev IYu. Stress-limiting nitric oxide system. *Russian fiziol. zhurn. named by I.M. Sechenov*. 2000; 86(10): 1283-1292. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор Ярославского государственного медицинского университета; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Ромащенко Олеся Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ярославского государственного медицинского университета, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: RomashenkoOV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2496-5870>

Надеждин Сергей Викторович – кандидат биологических наук, доцент, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Клеточные, вспомогательные репродуктивные и ДНК технологии», НИИ фармакологии живых систем Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: nadezhdin@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6249-2464>

Алфёров Пётр Константинович – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, заведующий отделением кардиологии № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: alferov@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4336-0017>

Стаценко Людмила Владимировна – заведующая клинико-диагностической лабораторией Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа; e-mail: kdlokb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1723-8464>

Information about the authors

Alexander L. Khokhlov – Dr. Sc. (Med.), professor, member of the Russian Academy of Sciences, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, rector of the Yaroslavl State Medical University; e-mail: al460935@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Olesya V. Romashchenko – Cand. Sc. (Med.), associate professor, associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology of the Yaroslavl State Medical University; associate professor of the Department of propaedeutics of internal diseases and clinical information technologies of the Medical Institute

of the Belgorod State National Research University; e-mail: RomashenkoOV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2496-5870>

Sergey V. Nadezhdin – Cand. Sc. (Biol.), associate professor, head of the Research Laboratory “Cellular, Assisted Reproductive and DNA Technologies”, Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University; e-mail: nadezhdin@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6249-2464>

Petr K. Alferov – Cand. Sc. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, head of the Cardiology Department No. 1 of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, associate professor of the Department of hospital therapy of the Medical Institute of the Belgorod State National Research University; e-mail: alferov@bsuedu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4336-0017>

Lyudmila V. Statsenko – head of the clinical diagnostic laboratory of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, e-mail: kdlokb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1723-8464>