

Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств

И. Ф. Беленичев*¹, В. А. Визир¹, В. И. Мамчур², А. В. Курята²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро

Ключевые слова: тиотриазолин, фармакодинамика, кардиотонические свойства, клиническая эффективность.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 118–128

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856

*E-mail: i.belenichev1914@gmail.com

Цель работы – на основании анализа результатов экспериментальных и клинических исследований раскрыть фармакологическую характеристику тиотриазолина, показать особенности его терапевтического действия и преимущества перед другими метаболитотропными кардиопротекторами.

В результате анализа специализированной литературы установлено, что коллективом ученых на основе молекулы 1,2,4-триазола, отобранной среди более 1000 соединений, разработан и создан качественно новый инновационный препарат катионно-анионного действия – тиотриазолин, который является первым представителем класса метаболитотропных цито- и кардиопротекторов и проявляет противоишемические, кардиопротекторные, антиоксидантные, энерготропные, мембрано-протективные и иммуномодулирующие свойства. Препарат широко применяется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний органов зрения. Механизм действия тиотриазолина заключается в повышении экспрессии антиоксидантных ферментов, снижении концентрации свободных радикалов, активации компенсаторного малат-аспартатного шунта продукции энергии, нормализации работы цикла Кребса и иницировании Red/Oxi-зависимой экспрессии факторов транскрипции в условиях ишемии. На примере фармакодинамики и клинической эффективности тиотриазолина разработана современная концепция метаболитотропной кардиопротекции. Тиотриазолин относится к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества). Тиотриазолин уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии, нарушений ритма сердца, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, а также улучшает качество и продолжительность жизни (оценены с помощью Миннесотского опросника и Ноттингемского профиля здоровья) пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии). Применение тиотриазолина имеет и социальное значение, т. к. приводит к снижению летальности и инвалидизации больных с патологией сердечно-сосудистой системы, снижению слепоты после травмы, ожогов глаз, катаракты. Обозначена экономическая эффективность от применения тиотриазолина за счет сокращения времени пребывания больных с патологией сердечно-сосудистой системы в стационаре, снижения расходов государства на лечение и реабилитацию этой категории больных; применение препарата приводит к повышению работоспособности лиц, деятельность которых связана с повышенной нагрузкой на зрительный анализатор.

Ключові слова: тіотриазолін, фармакодинаміка, кардіотонічні засоби, клінічна ефективність.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 118–128

Місце тіотриазоліну в галереї сучасних метаболітотропних лікарських засобів

І. Ф. Беленічев, В. А. Візір, В. Й. Мамчур, О. В. Курята

Мета роботи – на підставі аналізу результатів експериментальних і клінічних досліджень розкрити фармакологічну характеристику тіотриазоліну, показати особливості його терапевтичної дії та переваги перед іншими метаболітотропними кардіопротекторами.

У результаті аналізу фахової літератури встановлено: колективом учених на основі молекули 1,2,4-тріазолу, що відібрана серед понад 1000 сполук, розроблений і створений якісно новий інноваційний препарат катионно-аніонної дії – тіотриазолін, який є першим представником класу метаболітотропних цито- і кардіопротекторів і проявляє протиішемічні, кардіопротекторні, антиоксидантні, енерготропні, мембранопротективні та імуномодулювальні властивості. Препарат широко застосовують для лікування захворювань серцево-судинної системи, захворювань органів зору. Механізм дії тіотриазоліну полягає в підвищенні експресії антиоксидантних ферментів, зниженні концентрації вільних радикалів, активації компенсаторного малат-аспартатного шунта продукції енергії, нормалізації роботи циклу Кребса та ініціювання Red/Oxi-залежної експресії факторів транскрипції в умовах ішемії. На прикладі фармакодинаміки та клінічної ефективності тіотриазоліну розроблена сучасна концепція метаболітотропної кардіопротекції. Тіотриазолін належить до V класу токсичності (майже нетоксичні речовини). Тіотриазолін зменшує кількість і тривалість епізодів ішемії, порушень ритму серця, збільшує толерантність до фізичних навантажень, а також поліпшує якість і тривалість життя (оцінено за допомогою Мінесотського опитувальника і Ноттінгемського профілю здоров'я) пацієнтів із патологією серцево-судинної системи (стабільна стенокардія, інфаркт міокарда, постінфарктне ремоделивання міокарда, хронічна серцева недостатність, аритмії). Застосування тіотриазоліну має і соціальне значення, оскільки призводить до зниження летальності та інвалідації хворих із патологією серцево-судинної системи, зниження сліпоті після травми, опіків очей, катаракти. Визначена й економічна ефективність від застосування тіотриазоліну шляхом скорочення часу перебування хворих із патологією серцево-судинної системи у стаціонарі, зниження витрат держави на лікування та реабілітацію цієї категорії хворих; застосування препарату призводить до покращення працездатності осіб, діяльність яких пов'язана з підвищеним навантаженням на зоровий аналізатор.

Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines

I. F. Bielenichev, V. A. Vizir, V. Yo. Mamchur, O. V. Kuriata

We want to show pharmacological characterization of Tiotriazoline, based on results of tentative analysis and clinical research, also features of its therapeutic action and advantage over another metabolitotropic cardio protectors. As a result of the literary sources

analysis, we found out that the team of scientists led by professor I. A. Mazur had developed and created qualitatively new innovative medicine of cation-anionic action, namely Thiotriazolol, which is based on 1,2,4-triazole molecule and was selected among more than 1000 compounds. This drug is the first representative of the class of metabolitotropic cyto- and cardioprotectors and it exhibits anti-ischemic, cardioprotective, antioxidant, energotropic, membrane-protective and immunomodulating properties and is widely used to treat diseases of the cardiovascular system and eye diseases. The mechanism of action of Thiotriazolol is to increase the expression of antioxidant enzymes, reduce the concentration of free radicals, activate a compensatory malate-aspartate shunt of energy production, normalize the work of the Krebs cycle, and initiate Red/Oxi-dependent expression of transcription factors in ischemia. Using the example of pharmacodynamics and clinical efficacy of Thiotriazolol, the modern concept of metabolitotropic cardioprotection was further developed. Thiotriazolol belongs to V class of toxicity (practically non-toxic substances). Thiotriazolol reduces the number and duration of ischemia episodes, cardiac arrhythmias, increases tolerance to physical activity, and also improves the quality and lifetime (assessed using the Minnesota questionnaire and Nottingham health profile) of patients with cardiovascular pathology (stable angina, myocardial infarction, post infarction myocardial remodeling, chronic heart failure, arrhythmias). We can add that application of Thiotriazolol have social value because it leads to the decrease in mortality and disability of patients with pathology of the cardiovascular system, also decrease in blindness after injury, eye burns, cataracts. The economic efficiency from the Thiotriazolol use is also indicated by reducing the time spent by patients with pathology of the cardiovascular system in the hospital, as a result reducing the state's expenses for the treatment and rehabilitation of this category of patients; also by increase the efficiency of persons whose activities are associated with increased load on the visual analyzer.

Key words:

Thiotriazolol, pharmacodynamics, harmlessness, cardioprotective agents, clinical effectiveness.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (1), 118-128

Начало тысячелетия ознаменовалось значительным распространением сердечно-сосудистых заболеваний, занявших 2–3 место в структуре смертности промышленно развитых стран. Хроническая сердечная недостаточность – одно из грозных осложнений, смертность от которого у больных с сердечно-сосудистой патологией колеблется от 10 % до 50 %. Лидирующее место среди причин развития сердечной недостаточности занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и одно из ее грозных проявлений – инфаркт миокарда [2,4,20]. При ишемии миокарда изменяется биохимизм энергообразования в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы, снижается эффективность функционирования клеток, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности работы сердца в целом. Прогрессирование ишемии неизбежно приводит к необратимому повреждению и гибели клеток – развитию инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям ритма и проводимости сердца. Лекарственные препараты, которые способны прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических реакций, вызванных ишемией, и объединенные названием «метаболические кардиопротекторы», оказывают защитное действие на миокард и имеют несомненные перспективы в клинической практике [8,9,25]. По мнению многих экспертов, одним из лидеров в данном направлении является оригинальный отечественный препарат тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат), который был разработан в НПО «Фарматрон» в тесном сотрудничестве с фармацевтическими предприятиями, а также с рядом научно-исследовательских институтов и вузов Украины.

Цель работы

На основании анализа результатов экспериментального и клинического исследования раскрыть фармакологическую характеристику тиотриазолина, показать особенности его терапевтического действия и преимущества перед другими метаболитотропными кардиопротекторами.

Тиотриазолин стал первым отечественным украинским оригинальным препаратом. Сейчас Тиотриазолин и его лекарственные формы выпускают фармацевтические производители, имеющие соответствующие

лицензии и сертификаты соответствия условий GMP: ДП «Завод химических реактивов» НТК «Институт монокристаллов» НАНУ (субстанция), корпорация «Артериум» (2,5 % раствор для парентерального применения, таблетки), ООО Опытный завод ГЦНЛС (глазные капли), ЧАО «Лекхим-Харьков» (суппозитории).

История создания тиотриазолина начинается с 1960-х годов. Тогда на кафедре фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета совместно с кафедрами медико-биологического профиля (фармакологии, патологической и нормальной физиологии, микробиологии) велся целенаправленный поиск новых биологически активных веществ, было синтезировано более 10 тысяч новых производных 1,2,4-триазола. В результате этого поиска в качестве потенциального лекарственного препарата обнаружили вещество, которое в дальнейшем получило название тиотриазолин. Доклинические исследования, выполненные согласно требованиям Фармакологического комитета МЗ СССР и Государственного экспертного центра МЗ Украины, показали: тиотриазолин проявляет высокие антиоксидантные, противоишемические, кардиопротективные и противогипоксические свойства, по силе которых превосходит референс-препараты. В изучении фармако-токсикологических свойств тиотриазолина принимали участие коллективы кафедр медико-биологического профиля Запорожского государственного медицинского университета, Днепропетровской государственной медицинской академии, Национального медицинского университета им. А. Богомольца, Института фармакологии и токсикологии АМНУ, Национального фармацевтического университета, Луганского государственного медицинского университета. С 1984 по 1994 г. проведен целый комплекс доклинических исследований тиотриазолина в лабораториях, аттестованных ГЭЦ МЗ Украины. Установлено, что тиотриазолин обладает низкой токсичностью при различных путях введения четырем видам животных, т. е. препарат относится к V классу токсичности [11] (практически нетоксичные вещества) (табл. 1).

При проведении доклинических исследований определена ED_{50} тиотриазолина при различных путях введения (табл. 2).

Тиотриазолин не проявляет кумулятивных свойств, не обладает кожнораздражающим действием на

Таблица 1. Показатели острой токсичности тиотриазолина (ЛД₅₀, мг/кг)

Путь введения	мыши	крысы	собаки	кролики
Внутрижелудочно	6500	10300	–	–
Внутривенно	–	890	свыше 3000	свыше 2000
Внутримышечно	2350	5150	–	2500

Таблица 2. ЕД₅₀ (мг/кг) тиотриазолина при изучении кардиопротективного и противоишемического действия в эксперименте

Путь введения	крысы	собаки	кролики
Внутрижелудочно	100	–	100
Внутривенно	50	25	25
Внутримышечно	100	–	–

неповрежденную кожу, местнораздражающим действием на неповрежденную слизистую оболочку глаза, не вызывает аллергических реакций, не имеет ulcerогенного и иммунотоксического действий. Работами на основании токсикологического анализа, комплексных поведенческих, физиологических и биохимических исследований, а также патоморфологической оценки состояния внутренних органов белых крыс и собак установлено, что внутрибрюшинное, внутривенное и внутрижелудочное введение тиотриазолина в терапевтической (50–100 мг/кг), промежуточной (250–500 мг/кг) и субтоксической (500–1000 мг/кг) дозах в течение 90 и 180 суток не вызывает структурных изменений, не приводит к возникновению дистрофических и гемодинамических нарушений, а также к развитию деструктивных реакций в исследованных тканях животных. Введение препарата не вызывает необратимых изменений биохимических показателей функционального состояния печени и почек [11]. Исследованиями установлено, что тиотриазолин не проявляет тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного и канцерогенного действий [12,13].

Разработаны и изучены на доклиническом этапе такие лекарственные формы тиотриазолина: растворы для парентерального применения от 1 % до 5 % (широко применяется 2,5 % раствор, показана нецелесообразность создания 5 % раствора для инъекций тиотриазолина вследствие проявлений раздражающего действия данной лекарственной формы при внутримышечном введении животным), глазные капли, мазь и таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г.

В это же время уточнялся механизм действия и цепь химического превращения в организме. В результате исследований доказаны безвредность и высокая эффективность препарата, его кардиопротективные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противоишемические и антиаритмические свойства, а также его положительное воздействие на функцию печени. Установлен механизм фармакологического действия тиотриазолина. Отмечено, что основной механизм политропного органопротективного действия тиотриазолина – антиоксидантный. Практически все заболевания сопровождаются развитием оксидативного стресса в органах и тканях. При этом происходит образование большого количества активных форм кислорода (АФК) и монооксида азота, свободных радикалов и продуктов перекисидации липидов и белков. Избыток АФК и NO в

условиях антиоксидантной недостаточности приводит к окислительной модификации липидов, нуклеиновых кислот и белков. Окислительная модификация белковых фрагментов рецепторов, ионных каналов, синаптических структур нейрона приводит к нарушению генерации, образования, проводимости нервного импульса, нарушает синаптическую передачу и, как следствие, приводит к ухудшению функции клеток. Известно также, что под действием АФК в клетке происходит активация экспрессии редокс-чувствительных генов, одни из которых необходимы для защиты клеток от токсических эффектов окислительного стресса, а другие, при избытке АФК, инициируют апоптоз. В развитие многих заболеваний большой вклад вносит также такое патогенетическое звено, как ишемия. Ее прямое следствие – нарушение кислородного режима тканей, резкое снижение аэробной продукции АТФ и его дефицит, активация анаэробного гликолиза и формирование метаболического лактат-ацидоза, смещение рН в кислую сторону, что приводит к снижению активности ферментов и активации многих патохимических реакций. Энергодефицит тормозит работу синапсов, ионных каналов, повышается пассивная проницаемость мембран для Ca⁺⁺. В дальнейшем формируется вторичная митохондриальная дисфункция, и митохондрии из «электростанций клетки», вырабатывающих АТФ, превращаются в источники АФК и проапоптотических белков. Гипоксия, ишемия, воспаление приводят к оксидативному стрессу, вторичной митохондриальной дисфункции, энергодефициту и лактат-ацидозу в клетке. Это ведет к повреждению мембран клеток и клеточных органелл АФК свободными радикалами и продуктами перекисидации, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции и гибели клеток по типу апоптоза или даже некроза. Механизм антиоксидантного действия тиотриазолина обусловлен также наличием в его структуре тиоловой группы, обладающей высокими восстановительными и антиоксидантными свойствами. Тиольная группа в структуре тиотриазолина является ловушкой для АФК и свободных радикалов, а также может регулировать окисление/восстановление тиольных групп митохондриальной поры и тормозить формирование митохондриальной дисфункции, энергодефицита и апоптоза.

Основные эффекты тиотриазолина:

1. *антиоксидантный эффект* представлен двумя механизмами: прямой – переводит свободные радикалы кислорода и АФК в неактивное состояние; непрямой – реактивирует антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу) и защищает от «перерасхода» эндогенные антиоксиданты (а-токоферол и глутатион) [14, 18,25,27,28];

2. *противоишемический и энерготропный* – усиливает синтез АТФ, нормализует дыхательную цепь митохондрий и повышает утилизацию глюкозы, свободных жирных кислот, гликогена в клетках, ограничивает малопродуктивный анаэробный гликолиз и предотвращает развитие лактоацидоза в клетках, нормализует работу ферментов цикла Кребса, а в условиях субтотальной ишемии активирует компенсаторный малат-аспартатный шунт энергии (более продуктивный и безопасный, чем анаэробный гликолиз) [7–9,14,15,25,27–29];

3. *мембраностабилизирующий* – сохраняет целостность мембран клеток, защищает фосфолипиды мембран от перекисного окисления, нормализует трансмембранные процессы, сохраняет пороговую чувствительность мембранных рецепторов [1,14,27,28];

4. *противовоспалительный* – снижает содержание циркулирующих иммунных и иммуномодулирующих комплексов, ограничивает выброс ими медиаторов воспаления, снижает экспрессию провоспалительного цитокина IL-1b, стабилизирует мембраны базофилов, тучных клеток и эозинофилов, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, повышает уровень интерферона [25,27];

5. *репаративный* – стимулирует регенерацию эпителия, восстанавливает микроциркуляторное русло, активирует белоксинтетические процессы [8,10,25,27];

6. *антиапоптотический* – тормозит NO-зависимые механизмы апоптоза, повышает уровень антиапоптотического белка bcl-2 [1,25–27].

За период 1988–2018 гг. ряд авторов подробно изучили антиоксидантное действие тиотриазолина: активирует антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион-пероксидазу), способствует более экономному расходованию эндогенного антиоксиданта (α -токоферола), нормализует тиол-дисульфидную систему и повышает уровень восстановленного глутатиона, тормозит окислительную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, снижая образование маркерных продуктов этих процессов (нитротирозина, 8-гидроксигуанина, карбонилированных белков и малонового диальдегида). По силе антиоксидантного действия тиотриазолин достоверно превосходит в несколько раз такой природный антиоксидант, как α -токоферол, а также известные синтетические антиоксиданты – дибунол (ионол), эмоксипин, мексидол, ацетилцистеин. Исследованиями *in vitro* показано, что тиотриазолин в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-7} М снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O_2^-) и пероксинитрит (ONOO $^-$). Подобное действие тиотриазолин проявляет благодаря тому, что в его структуре содержится тиольная группа, придающая всей молекуле высокие восстановительные свойства и способная принимать от АФК электроны. В результате сера в тиольной группе переходит с двух- до четырехвалентного состояния. Тиотриазолин уменьшает образование АФК в биоэнергетических реакциях в митохондриях, а также в ксантиноксидазной реакции. Наиболее изучено протективное действие тиотриазолина в отношении сульфгидрильных групп цистеиновых и метиониновых фрагментов белковых молекул. Тиотриазолин конкурирует с этими структурами за супероксидрадикал, в результате чего предотвращает как обратимую, так и необратимую их модификацию.

Более значимое по эффективности действие тиотриазолина реализуется в отношении необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко подвергаются окислению. Оказывая тормозящее воздействие на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов

белковых молекул, тиотриазолин нормализует сдвиги ред-oxi-регуляции в условиях оксидативного стресса. Прежде всего, тиотриазолин предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функции, как передачу клеточного сигнала через рецепторно-ионноформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран. Опытами *in vitro* при моделировании оксидативного и нитрозирующего стресса реактивом Фентона и избытком нитропруссиды установлено, что тиотриазолин в концентрациях 10^{-5} – 10^{-7} М препятствует окислению цистеина и образованию цистеинсульфоксида, а также тормозит образование нитротирозина. Исходя из этого, можно полагать, что тиотриазолин препятствует необратимой инактивации фактора транскрипции NF- κ B, защищая от избытка АФК чувствительные остатки цистеина – Cys 252, Cys 154 и Cys 61 в его ДНК-связывающих доменах. Кроме того, тиотриазолин может участвовать в восстановлении этих групп при обратимой инактивации, принимая на себя роль Redox Faktor-1. Тормозя окислительную инактивацию фактора транскрипции NF- κ B при избытке АФК, тиотриазолин, возможно, усиливает активацию экспрессии редокс-чувствительных генов, которые необходимы для защиты клеток от токсических эффектов оксидативного стресса. Среди этих генов есть те, которые отвечают за синтез супероксиддисмутазы. Подобное утверждение нашло отражение в исследованиях, где убедительно показано влияние тиотриазолина на повышение активности супероксиддисмутазы в условиях ишемии и при других экстремальных состояниях организма.

Установлено, что тиотриазолин обладает антиапоптотическим действием. Выдвинуто предположение о тесной взаимосвязи подобного эффекта с антиоксидантным действием препарата [1,27,28]. По всей видимости, способность тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие посредством как прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и активирующего воздействия на систему глутатионпероксидаза – глутатионредуктаза, описанного ранее, способствует сохранению равновесия пары тиоредоксин окисленный – тиоредоксин восстановленный в условиях избытка АФК и монооксида азота. Тиотриазолин, уменьшая накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, возможно, тормозит MAP-киназный каскад проапоптотической системы JNK, снижая иницирование апоптоза. Кроме того, тиотриазолин повышает экспрессию антиапоптотического белка bcl-2. Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикал и пероксинитрит) как за счет прямого взаимодействия с ними, так и за счет торможения путей их образования, данный препарат снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (АО-ферментов, рецепторов, ферментов энергетического метаболизма).

Также тиотриазолин сохраняет тиол-дисульфидное равновесие в системе ред-oxi регуляции, способствуя усилению синтеза факторов, повышающих устойчивость клетки к экстремальным воздействиям (АО-ферменты, факторы транскрипции, белки транспортной

системы). Установлено, что тиотриазолин регулирует АФК и NO-зависимые механизмы инициации апоптоза и рака не только за счет своих антиоксидантных свойств, но и за счет поддержания экспрессии bcl-2 на физиологическом уровне. Известно, что гиперэкспрессия этого белка может инициировать злокачественные новообразования, а дефицит – апоптоз.

Известно, что тиотриазолин тормозит окислительную модификацию нуклеиновых кислот, активация которой приводит к мутациям и раку. Об этом свидетельствует снижение 8-гидроксигуанина – маркера окислительной модификации нуклеиновых кислот под действием тиотриазолина при моделировании патологических состояний ишемического и токсического генеза. Антиоксидантный механизм действия тиотриазолина обеспечивает ему и умеренный фибринолитический эффект. Так, тиотриазолин уменьшает образование промежуточных и конечных продуктов окислительной модификации липидов и белков, которые принимают участие в формировании тромбоза как в норме, так и при ишемии миокарда. Тиотриазолин тормозит гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК), пероксинитрита, кислородных радикалов, пероксидов, эпоксидов, альдегидов липопероксидов арахидоновой кислоты), которые вызывают расслабление гладкомышечных клеток стенок сосудов и замедление кровотока в результате опосредованной активации гуанилатциклазы, что способствует формированию тромба. Также при ишемии миокарда тиотриазолин значительно повышает активность глутатионпероксидазы в тромбоцитах, снижает накопление продуктов окислительной модификации липидов, что, вероятно, приводит к уменьшению в крови уровня тромбоксанов, участвующих в тромбообразовании. Не исключается влияние тиотриазолина на АФК-зависимые механизмы экспрессии тканевого плазминогена.

Достаточно подробно изучен механизм энерготропного механизма тиотриазолина. В 1983–1995 гг. в результате изучения механизма действия тиотриазолина на кафедре фармакологии Запорожского государственного медицинского университета под руководством В. В. Дунаева установлено, что в основе эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный фонд АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбонном участке и влияния на активацию дикарбонного участка) и, тем самым, стабилизировать энергетический метаболизм клетки [8]. В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината, одновременно уменьшает гиперпродукцию лактата и снижает явления некомпенсированного лактат-ацидоза и его прооксидантного действия. Тиотриазолин в условиях ишемии приводит к повышению содержания уровня АТФ на фоне увеличения фонда АДФ и, что принципиально важно, снижения уровня АМФ. Ключевую роль в энергообеспечении кле-

ток играют митохондрии. Установлено, что тиотриазолин обладает значительными митопротективными свойствами в условиях церебральной ишемии, алкогольной болезни, ХСН и токсического поражения печени [2,8,29]. Так, тиотриазолин регулирует скорость открытия циклоспорин-А-зависимой поры, сохраняет заряд мембраны митохондрии, а также увеличивает внутримитохондриальную концентрацию белка теплового шока – HSP₇₀, выполняющего роль шаперона и эндогенного цито- и органопротектора. Вероятнее всего, один из механизмов защитного действия тиотриазолина в условиях ишемии реализуется посредством активации малат-аспартатного челночного механизма, обеспечивающего протонами электронно-транспортную цепь. Компенсаторное наращивание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (пируватдегидрогеназная реакция), который при ишемии используется для синтеза свободных жирных кислот. Активация малат-аспартатного механизма под действием тиотриазолина способствует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза липидов. В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот и способствует их утилизации, повышает уровень РНК, активирует процессы протеинсинтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, обеспечивающих перестройку метаболизма ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и гиперпродукции АФК.

В 2009 г. на базе Нижегородской государственной медицинской академии РФ под руководством профессора И. В. Мухиной проведено внешнее независимое слепое исследование специфической активности тиотриазолина [15]. Подтверждено антиоксидантное, противоишемическое и энерготропное действие препарата, впервые изученное в Запорожье. Установлено: тиотриазолин – это единственный препарат, активирующий превращение лактата в пируват в условиях острой ишемии миокарда. Для того, чтобы глюкоза вступила в цикл Кребса и образовалась АТФ, необходимо наличие молекулы пирувата. Антагонистом пирувата в клетке является лактат (если мало пирувата, то много лактата и наоборот). Тиотриазолин стимулирует лактатдегидрогеназу в направлении образования пирувата из лактата, что, во-первых, устраняет лактат-ацидоз и нормализует внутриклеточный pH, во-вторых, стимулирует работу цикла Кребса за счет увеличения количества пирувата. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказано, что тиотриазолин по эффективности превосходит широко применяемые отечественные и, что особенно важно, зарубежные аналоги; это позволяет снизить затраты государства на импорт лекарственной продукции. Так, тиотриазолин по силе противоишемического и энерготропного действия превосходит такие аналоги, как милдронат, L-карнитин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавин, янговит, митомин, коэнзим Q₁₀, а по силе антиоксидантного действия превосходит такие аналоги, как мексидол, эмоксипин, селеназу, глутатион, троллокс. Глазные капли тиотриазолин по силе ранозаживляющего, противовоспалительного действия, а также по эффективности превосходят такие лекарственные

аналоги, как катахром, квинакс, тауфон, витафакол, вицеин, сенкатолин, адгелон, этаден.

Таким образом, в результате доклинических исследований в объеме, соответствующем требованиям ФК МЗ СССР и ГФЦ МЗ Украины, установлено: тиотриазолин обладает выраженными кардиопротективными, антиоксидантными, противоишемическими и ранозаживляющими свойствами, по силе превосходящими действие референс-препаратов, а также высоким профилем безопасности.

После проведенных исследований Фармакологическим комитетом МЗ СССР, а затем ГФЦ МЗ Украины разрешено проведение клинических испытаний на базе медицинских вузов Ленинграда, Харькова, Донецка, Киева, Запорожья.

Большой интерес представляют фундаментальные работы академика НАН и НАМН Украины, проф. А. Д. Визира, в которых впервые показана высокая эффективность применения тиотриазолина при лечении стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза и хронической недостаточности кровообращения [24,25]. Профессор И. К. Следзевская и соавт. установили, что тиотриазолин на фоне базисной терапии способствовал более быстрому регрессу болевого синдрома, оказывал стабилизирующий эффект на зону инфаркта миокарда и предотвращал развитие отягощенного течения инфаркта миокарда и рецидивов. Одновременно профессор В. А. Бобров и профессор Б. Н. Безбородько установили способность препарата предупреждать развитие левожелудочковых аритмий в остром периоде инфаркта миокарда [3]. Профессор С. Н. Поливода и соавт. доказали эффективность тиотриазолина у больных постинфарктной стенокардией (стенокардия покоя в раннем постинфарктном периоде – через 10–14 дней после возникновения инфаркта миокарда) [17]. Изучена эффективность антиангинальной терапии в сочетании с тиотриазолином у больных пожилого возраста. Все исследуемые показатели сравнивали с идентичными параметрами лиц контрольной группы, в лечении которых применялись лишь базисные средства. При исследовании электрокардиографии оказалось, что все изучаемые показатели, характеризующие степень выраженности ишемии миокарда у больных, леченных тиотриазолином, имели положительную динамику по сравнению с контрольной группой.

В клинических исследованиях показано положительное влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных пожилого и старческого возраста с ИБС. Тиотриазолин заметно снижал общее периферическое сопротивление сосудов, достоверно увеличивал объем сердечного выброса с прогрессивным снижением расхода энергии миокардом. Наряду с этим, в группе пациентов, получавших тиотриазолин, повышалась толерантность к физической нагрузке, что сопровождалось заметным ростом величины инотропного резерва миокарда. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в НМУ им. А. А. Богомольца (Киев) проведена оценка клинической эффективности тиотриазолина в сравнении с плацебо у 292 пациентов со стабильной стенокардией ФК II–III. В сравнении с плацебо, в группе тиотриазолина среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на

46,32 %, в контрольной группе – на 33,24 % (различие достоверно). Среднее количество эпизодов ишемии за сутки уменьшилось с 6,58 в исходном состоянии до 4,85 на заключительном визите в основной группе, с 4,74 до 3,90 в контрольной, относительное уменьшение составило 26,36 % в основной группе и 17,32 % в контрольной ($p = 0,008$). Доля пациентов с достаточной эффективностью в основной группе составила 42 % (95 % ДИ: 34,65–51,05 %), а в контрольной группе – 25 % (95 % ДИ: 18,62–33,12 %) ($p = 0,003$) [20,21].

Исследования, проведенные в Республике Беларусь [5,6], при остром коронарном синдроме (ОКС) показали, что тиотриазолин в парентеральной форме может назначаться с первого дня заболевания. Происходило достоверное снижение смертности, связанное с уменьшением количества желудочковых аритмий, более быстрое восстановление сократительной функции миокарда. По итогам работы препарат включен в рекомендации МЗ Республики Беларусь по лечению пациентов с ОКС.

Особого внимания заслуживает исследование с участием 8298 пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе 5700 пациентов с различными вариантами ИБС. Целью работы стала оценка не только влияния эффективности тиотриазолина в амбулаторных условиях, но и изменения качества жизни. Доказанные эффекты тиотриазолина – это достоверное уменьшение числа желудочковых аритмий и коррекция нарушений ритма (экстрасистолия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, синдром слабости синусового узла). Препарат имеет точку приложения и при миокардиодистрофиях, т. к. работает в условиях недостатка, и достаточного количества O_2 . Кроме того, он улучшает метаболизм не только кардиомиоцита, но и клеток ЦНС, печени и т. д. Важно, что тиотриазолин благоприятно влиял на качество жизни, оцененное по классической методике с помощью Миннесотского опросника и Ноттингемского профиля здоровья: улучшение интегральных показателей качества жизни, увеличение показателей физической активности и повышение эмоционального фона.

Результаты последнего исследования по тиотриазолину, которое проходило в клинических центрах Украины (Запорожский государственный медицинский университет, Днепропетровская государственная медицинская академия, Институт кардиологии АМНУ им. Н. Стражеско), а также в Российской Федерации и Республике Беларусь – это основные результаты международного клинического исследования по оценке эффективности и переносимости лекарственных средств тиотриазолин (таблетки) и триметазидин-ратиофарм (таблетки) пациентами с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Исследование выполнено корректно по всем критериям GCP (всего 110 человек). При анализе результатов показано, что по эффективности препарат тиотриазолин не уступает препарату триметазидин – по критерию «увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 мин и более». Установлено достоверное снижение количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю. Показаны хорошая переносимость и безопасность курсового применения

(8 недель) тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК. Таким образом, результаты многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют о целесообразности включения тиотриазолина в комплексное лечение пациентов как с острым коронарным синдромом, так и с ИБС. Тиотриазолин улучшает клиническое течение заболевания, снижая количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, потребность в нитроглицерине, повышает толерантность к физическим нагрузкам, а значит улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Также изучению роли метаболической терапии тиотриазолином в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом посвящен ряд работ, проведенных В. К. Ташук и соавт. [23]. В рандомизированном исследовании с участием 100 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, в котором участники основной группы ($n = 50$) получали стандартную терапию и тиотриазолин по схеме с 1 по 7 день – по 2 мл (100 мг) в/в 3 р/д, с 8 по 14 – по 4 мл в/м 2 р/д, показано очевидное превосходство включения тиотриазолина в комплексную терапию острого коронарного синдрома в сравнении с базисным лечением. По всем основным параметрам, характеризующим работу сердца и включенным в анализ эффективности, отмечена положительная динамика: увеличение фракции выброса левого желудочка, снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов сердца, уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда и количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца. Позитивный эффект по шкале эффективности зафиксирован у 84 % пациентов, получавших комплексную терапию с включением тиотриазолина, и лишь у 54 % больных контрольной группы. Средняя оценка эффективности лечения по 3-балльной шкале составила 1,66 и 0,74 балла соответственно. Оценка безопасности тиотриазолина продемонстрировала хорошую переносимость препарата и отсутствие негативного влияния на жизненно важные функции, лабораторные показатели общего анализа крови, мочи и биохимических анализов крови.

В 2015 г. проведен метаанализ эффективности и безопасности применения тиотриазолина в лечении острого коронарного синдрома, включающий 33 исследования и 495 пациентов с данной патологией. При оценке изменений в результатах инструментальных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрическая проба) после курса терапии тиотриазолином отмечена положительная динамика по всем исследуемым показателям. В сравнении с исходными данными на ЭхоКГ отмечено увеличение фракции выброса на 10,7 % и уменьшение КСО на 9,2 %. Установлена существенная позитивная динамика ЭКГ: уменьшение количества эпизодов ишемии на 69,2 % и ее продолжительности на 51,5 %. Следует отметить благоприятное воздействие проведенной терапии на наличие и выраженность различных нарушений ритма у обследованных пациентов: суточное количество наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца сократилось на 42,5 % и 18,7 % соответственно, что свидетельствует о значительном улучшении электрофизиологических

параметров миокарда. По данным теста 6-минутной ходьбы, дистанция в основной группе увеличилась на 49,9 %. Авторы метаанализа пришли к выводу, что включение тиотриазолина в комплексную терапию пациентов, страдающих острым коронарным синдромом, значительно повышает ее эффективность, уменьшая количество и продолжительность эпизодов ишемии, нарушений ритма сердца и увеличивая толерантность к физическим нагрузкам [24]. Показаны хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК. Так, в ходе проведения КИ тиотриазолина установлено, что процент побочных эффектов составлял около 3 %, и они не носили характер серьезных (легкие и умеренные) и не были связаны с приемом препарата [17–19].

В работе [7] показана высокая эффективность применения тиотриазолина при лечении сосудистой патологии глаза – транссудативных форм центральных хориоретинальных дистрофий. Л. Э. Саржевской и Е. Н. Буяновой получены хорошие результаты при лечении тиотриазолином ожогов роговицы, сетчатки и при травме глаза по сравнению с ранее применяемой терапией. Эти исследования послужили основой для создания новой лекарственной формы тиотриазолина – 1,0 % глазных капель, которые широко используют в офтальмологии. Исследованиями Л. Н. Боярской (240 детей в возрасте от 4 до 15 лет) показано, что при включении Тиотриазолина в комплексное лечение детей с функциональной патологией сердечно-сосудистой системы улучшение состояния достигается в более короткие сроки и дает хорошие отдаленные результаты [25].

Многочисленными экспериментальными исследованиями В. Р. Стеца и О. Р. Пиняжко показано, что тиотриазолин в виде суппозитория обладает выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, ранозаживляющими, противоэрозийными, мембраностабилизирующими, гепатопротективными свойствами при ректальном введении [8,25]. Ректальное введение суппозитория с тиотриазолином (0,02 г на животное) крысам с резаной раной кожи, воспалительно-эрозивным поражением слизистой оболочки прямой кишки способствует ускорению пролиферации клеточных элементов, росту прочности послеоперационного рубца на 119 % ($p < 0,05$). Клиническая оценка эффективности применения суппозитория с тиотриазолином (Далмаксин), проведенная В. С. Артамоновым, показала положительный результат в динамике течения заболевания у женщин с язвенно-некротическими, неспецифическими поражениями влагалища и шейки матки, а также ускорение сроков эпителизации очагов криодеструкции эрозий шейки матки. По данным клинических исследований Т. В. Герасимова, ректальные суппозитории с тиотриазолином (Далмаксин) в составе патогенетической терапии больных с острыми и/или с обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза дают значительный лечебный эффект. Эффективность суппозитория с тиотриазолином обусловлена уникальной комбинацией клинических эффектов – противовоспалительным действием и улучшением гомеостаза в органах малого таза. Включение в комплексную терапию воспалительных заболеваний органов малого

таза суппозиториями с тиотриазолином (Далмаксин) имеет ряд преимуществ: позволяет гораздо быстрее добиться снижения интенсивности болевого синдрома и уменьшения выраженности признаков воспаления, а также способствует профилактике рецидивов. Н. Н. Волошиной проведено комплексное лечение 168 женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, при этом установлено, что репарация шейки матки после комплексного лечения с применением свечей с тиотриазолином (Далмаксин) проходит быстрее и с меньшим числом осложнений. Высокая эффективность суппозиториями с тиотриазолином имела место при лечении женщин с атрофическим кольпитом и послеродовой язвой влагалища. В процессе лечения суппозиториями с тиотриазолином исчезли субъективные ощущения на 3 день от начала терапии, полная эпителизация язвенных дефектов отмечена на 7–10 день. В группе женщин с послеродовыми язвами влагалища в результате применения суппозиториями с тиотриазолином (Далмаксин) отмечено исчезновение отека тканей, эпителизация раневой поверхности на 5–6 день, что значительно уменьшает сроки их пребывания в стационаре. На основании анализа субъективных симптомов и ощущений, а также на основании объективных данных, полученных в процессе клинических исследований, отмечена хорошая переносимость суппозиториями с тиотриазолином (Далмаксин) и отсутствие побочных эффектов. В конце 80-х гг. прошлого столетия В. Р. Стец и С. М. Дроговоз установили высокую гепатопротективную активность тиотриазолина на модели токсического поражения печени у крыс [8]. Показано, что введение тиотриазолина приводит к нормализации активности АлТ и АсТ, ЛДГ, снижает тимоловую пробу, повышает уровень белка и снижает активность оксидативного стресса.

Самогальская Е. Е. провела исследования гепатопротективного действия тиотриазолина при алкогольной болезни (135 больных). Показано, что применение тиотриазолина при лечении больных с алкогольной болезнью печени сопровождается положительной динамикой клинико-биохимической активности заболевания: регрессией клинических симптомов, значительным снижением выраженности цитолитического синдрома, улучшением белково-синтетической функции печени. Включение тиотриазолина с пираретамом в комплексную терапию больных (62 пациента) субкомпенсированным циррозом печени приводит к существенному снижению симптомов печеночной энцефалопатии, улучшая качество жизни. Включение тиотриазолина в лечение больных (268 пациентов) с циррозом печени дает хороший терапевтический эффект. Так, назначение тиотриазолина наряду с клинической ремиссией приводило к нормализации маркеров фибротических процессов в течение 6 месяцев. Согласно шкале SF-36 установлено достоверное улучшение качества жизни пациентов. Проведенные через 1 год у больных с остеопатией исследования минерального обмена костной ткани показали позитивную динамику вследствие значительного улучшения функции печени [8, 16].

По инициативе НПО «Фарматрон» вместе с научными учреждениями и фармацевтическими заводами трижды (в 1993, 2002 и 2010 г.) проводили научно-практические конференции. Корпорацией «Артериум»

проведены семинары и коллоквиумы в Республике Беларусь, Узбекистане, Казахстане. Разработка и внедрение в клиническую практику тиотриазолина повлекли за собой открытия в фундаментальной медицине и фармации. Так, на основании результатов изучения фармакодинамики и клинической эффективности тиотриазолина в дальнейшем была разработана современная концепция метаболитотропной кардиопротекции, действие которой направлено на восстановление энергопродукции кардиоцитов в условиях ишемии за счет активации и регуляции компенсаторных шунтов энергии, снижение вредного воздействия свободных радикалов, а также на восстановление чувствительности рецепторов и ионных каналов сократительной и проводящей системы сердца. В процессе изучения механизма действия тиотриазолина подняты вопросы фундаментальной медицины, в частности открыта роль белков теплового шока (HSP₇₀) в механизмах эндогенной кардиопротекции. Показана роль нитрогидрической системы как в кардиопротекции, так и в кардиодеструкции [27].

Впервые разработаны методы финальной сушки термолабильных фармацевтических субстанций, в том числе тиотриазолина методом вакуумной микроволновой сушки, что позволяет существенно сократить время процесса, улучшить энергоэффективность и повысить качество готовой продукции. Разработан новый метод микронизации фармацевтических субстанций с использованием неклассических методов активации – ультразвукового и микроволнового излучения, что позволяет значительно улучшить их биодоступность при использовании. Профессиональный интерес ученых и врачей к тиотриазолину растет с каждым годом, о чем свидетельствует факт, что результаты создания и изучения тиотриазолина легли в основу 165 диссертаций по 5 наукам (фармация, медицина, ветеринария, биология, химия): собственно тиотриазолин (субстанция, лекарственные формы на его основе) – защищено 135 диссертаций, из них 27 докторских и 108 кандидатских; комбинированные лекарственные препараты с тиотриазолином – 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

Продолжаются исследования качества действующего вещества, в процессе которых оказалось, что препараты тиотриазолина имеют высокую эффективность не только в кардиологии, но и в гастроэнтерологии, педиатрии, неврологии, гинекологии, травматологии, офтальмологии, комбустиологии, а также в комплексном лечении инфекционной и вирусной патологии.

С 1992 г. и до сегодня только по препарату тиотриазолин НПО «Фарматрон» получено 29 патентов Украины и 25 патентов Российской Федерации, которыми, в том числе защищены способы получения субстанции тиотриазолина и его лекарственных форм. С 2000 по 2018 г. рядом высших научных и учебных медицинских и фармацевтических учреждений, а также практикующими врачами Украины получены 138 патентов по тиотриазолину. Патенты получены в таких отраслях, как фармация – лекарственные средства и их формы, медицина – способы лечения и профилактики болезней человека, повышение эффективности лечения, уменьшение побочных эффектов базисной терапии

и т. д., ветеринария. География учреждений, получивших патенты, охватывает всю Украину: Киев, Харьков, Львов, Одесса, Черновцы, Тернополь, Симферополь, Луганск, Полтава, Ужгород, Днипро, Донецк, Винница, Запорожье; в Российской Федерации: Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Ростов-на-Дону, Нижний Новгород. Кроме того, в названных городах Украины, а еще в Херсоне, Белой Церкви, Ивано-Франковске, Немирове свои изобретения патентовали врачи, работающие в практической медицине – более 30 патентов. Это также подтверждает высокий практический и научный интерес к препарату, и, конечно же, его весьма широкий спектр действия и эффективность.

Приказом Министерства здравоохранения Украины от 12.01.1999 г. № 6 препарат тиотриазолин включен в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, которые могут закупаться из государственного и местных бюджетов учреждениями здравоохранения. В 2017 г. тиотриазолин внесен в Государственную Фармакопею Украины.

Тиотриазолин и его лекарственные формы зарегистрированы и успешно применяются не только в Украине, но и в Российской Федерации, Республике Беларусь, Казахстане, Узбекистане, Молдове, Азербайджане, Армении, Грузии, где на сегодня получено 31 регистрационное свидетельство. Общий объем производства тиотриазолина за период 2010–2015 гг. для потребностей Украины составил 5500 кг субстанции в год, по 1 190 000 упаковок 2,5 % ампульного раствора и 150 000 упаковок таблеток в год, а также глазных капель 700 тыс. упаковок, суппозиторииев более 130 тыс. упаковок в год. Все заводы, выпускающие препараты на основе тиотриазолина, имеют лицензии в соответствии с требованиями GMP.

Препараты тиотриазолина поставляются в Республику Беларусь, Молдову, Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Туркменистан, Российскую Федерацию, Грузию и Армению. На экспорт в среднем за год поставляется 2,5 % ампульного раствора – 500 тыс., таблеток – 50 тыс. упаковок.

Разработка, создание и внедрение тиотриазолина в клиническую практику имеет важное гуманитарное и экономическое значение. Так, тиотриазолин улучшает качество и продолжительность жизни больных с патологией сердечно-сосудистой системы (стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии). Применение тиотриазолина имеет и социальное значение, т. к. приводит к снижению летальности и инвалидизации больных с патологией сердечно-сосудистой системы, снижению слепоты после травмы, ожогов глаз, катаракты. Обозначена экономическая эффективность от применения тиотриазолина за счет сокращения времени пребывания больных с патологией сердечно-сосудистой системы в стационаре, снижения расходов государства на лечение и реабилитацию этой категории больных; применение препарата приводит к повышению работоспособности лиц, деятельность которых связана с повышенной нагрузкой на зрительный анализатор.

Стоит отметить, что за разработку и внедрение тиотриазолина и его лекарственных форм авторский

коллектив был удостоен Премии Кабинета Министров Украины (Распоряжение Кабинета Министров Украины № 297-р от 11.05.2017).

Выводы

1. В результате многочисленных и многолетних доклинических исследований установлено, что тиотриазолин проявляет высокую кардиопротективную, противоишемическую, антиоксидантную, гепатопротективную, репаративную и антиапоптотическую активность, по силе превосходящую эффективность многих метаболитотропных средств.

2. В основе механизма действия тиотриазолина лежит его способность восстанавливать тиол-дисульфидное равновесие в системе Red-Oxi регуляции, способствуя усилению синтеза факторов, повышающих устойчивость клетки к экстремальным воздействиям (АО-ферменты, факторы транскрипции, антиапоптотические факторы, белки шапероны), а также активировать компенсаторные митохондриально-цитозольные шунты энергии.

3. Доклиническими исследованиями показано, что тиотриазолин относится к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества), не проявляет кумулятивных свойств, не обладает раздражающим, аллергизирующим, иммунотоксическим, ulcerогенным, канцерогенным, тератогенным, эмбриотоксическим действием, не вызывает необратимых структурных и функциональных нарушений при длительном введении; клиническими исследованиями показана хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) тиотриазолина при лечении ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

4. Многочисленные клинические испытания и более чем 20-летний опыт применения тиотриазолина в практическом здравоохранении указывают на то, что препарат улучшает качество и продолжительность жизни больных с патологией сердечно-сосудистой системы (стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии).

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней № 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мамчур В. И., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и лечебной работе, ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Курята А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Відомості про авторів:

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Vizir V. A., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб № 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Mamchur V. Y., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової та лікувальної роботи, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Kuryata O. V., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини 2, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Bielenichev I. F., Dr.hab. (Biology), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases № 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mamchur V. Yo., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Scientific and Medical Work, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Kuriata O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Надійшла до редакції / Received: 04.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 24.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.11.2018

Список литературы

- [1] Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова, и др. // Украинский медицинский часопис. – 2014. – № 1. – С. 22–28.
- [2] Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденной миокарда, обусловленной ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова. – К., 2000. – Вып. 2. – 8 с. – (Серия «В помощь практическому врачу»).
- [3] Клиническое испытание препарата Тиотриазолин у больных острым инфарктом миокарда / В.А. Бобров, И.К. Следзевская, Л.С. Мхитарян, А.Н. Пархоменко. – К.: Фарм. комитет МЗ Украины, 1993. – 15 с.
- [4] Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопroteкция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – №4. – С. 137–143.
- [5] Тиотриазолин в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом / Е.В. Ковш, А.Г. Булгак, Э.Э. Жизневская и др. // Здоровоохранение – 2010. – №3. – С. 65–67.
- [6] Применение тиотриазолина у больных с острым инфарктом миокарда / В.А. Лоллини, Т.Ф. Лысенко, Л. Г. Андаралова, Т. Я. Соловьева // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – №5. – С. 54–55.
- [7] Клінічні аспекти застосування в офтальмологічній практиці нового протиішемічного антиоксидантного препарату тиотриазолін при гострій судинній оптичній нейропатії / І.А. Мазур, С.Ф. Максименко, І.Ф. Беленичев, Т.С. Міхальчик // Ліки. – 1996. – №6. – С. 133–136.
- [8] Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко. – М., 2007. – 304 с.
- [9] Некоторые аспекты метаболитотропного действия тиотриазолина при артериальной гипертензии / Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов, А.О. Брызгалов, и др. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12. – №5. – С. 74–76.
- [10] Отчет об экспериментальном изучении специфической (ранозаживляющей и гепатопротекторной) активности тиотриазолина / В.Р. Стец, С.М. Дрогвоз, Т.Ф. Сарбаш, и др. – Запорожье, 1990. – 40 с.
- [11] Отчет об исследовании общетоксического действия препарата «Раствор тиотриазолина для внутривенных инъекций 2,5%» / В.С. Тишкин, И.Ф. Беленичев, В.И. Сериков. – Запорожье, 1990. – 41 с.
- [12] Отчет об изучении эмбриотоксических свойств нового лекарственного средства тиотриазолина и его лекарственных форм / В.И. Решетилов, М.В. Карзов, Е.Г. Кныш. – Запорожье, 1994. – 66 с.
- [13] Отчет об изучении мутагенных свойств нового лекарственного средства «Тиотриазолин» и его лекарственных форм / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, Е.Г. Кныш, и др. – Запорожье, 1994. – 123 с.
- [14] Отчет об экспериментальном исследовании антиангинальной и антиаритмической активности препарата тиотриазолин 2,5% для в/в инъекций 2 мл. / В.В. Дунаев, В.С. Тишкин, В.Р. Стец, и др. – Запорожье, 1994. – 74 с.

- [15] Мухина И.В. Отчет о независимой доклинической оценке специфической активности лекарственных форм тиотриазолина (2,5% раствор для инъекций и таблетки) / И.В. Мухина. – Н. Новгород, 2009. – 57 с.
- [16] Фролов В.М. Отчет по результатам открытого исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций 2,5% по 2 мл в ампулах и таблетки по 0,1 г производства АО Галичфарм в сравнении с препаратом Эссенциале, раствор для инъекций 2,5% по 5 мл в ампулах и капсулы по 0,3 г производства фирмы «Natterman» у пациентов с хроническими токсическими гепатитами / В.М. Фролов. – Луганск, 2006. – 34 с.
- [17] Поливода С.Н. Отчет об открытом исследовании по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин производства АО «Галичфарм» в лечении ишемической болезни сердца / С.Н. Поливода. – Запорожье, 2006. – 246 с.
- [18] Отчет клинического исследования «Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» в сравнении с плацебо у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК», IV фаза исследования. Код клинического исследования: Thiотriazolín KMP/0607 / науч. рук. Г.В. Дзяк. – К., 2010.
- [19] Отчет о проведении клинического исследования. Клиническое исследование по изучению фармакокинетики лекарственных средства тиотриазолин в двух лекарственных формах: таблетки по 0,1 г производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и Тиотриазолин, раствор для инъекций 25 мг/мл, производства АО «Галичфарм» (Украина) при однократном введении с участием здоровых добровольцев / И.А. Зупанец, Ю.В. Подпрудников. – Харьков, 2011. – 156 с.
- [20] Нетяженко В.З. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования / В.З. Нетяженко, Т.И. Мальчевская. – Киев, 2010. – 155 с.
- [21] Савченко М.А. Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля / М.А. Савченко, А.А. Терещенков, А.А. Савченко // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №2. – С. 87–94.
- [22] Сытый В.П. Эффективность Тиотриазолина в лечении хронической сердечной недостаточности / В.П. Сытый // Рецепт. – 2008. – №5(61). – С. 103–105.
- [23] Ташук В.К. Эффективность препарата Тиотриазолин в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / В.К. Ташук, Н.А. Солобоюкова, А.А. Макаров // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №8(79). – С. 34–43.
- [24] Симпозиум «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – №27. – С. 1638–1643.
- [25] Мазур И.А. Тиотриазолин, тидарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И.А. Мазур, Л.И. Кучеренко, И.Ф. Беленичев. – Запорожье: Печатный мир, 2011. – 305 с.
- [26] Толпчий Н.В. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии / Н.В. Толпчий, А.С. Топорков // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – №15. – С. 890–894.
- [27] Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, Ю.М. Колесник, Л.И. Кучеренко. – Донецк: Изд-во дом Заславского, 2008. – 264 с.
- [28] Effect of the Spin Trapping Compound PBN and Thiотriazolín on the Outcome from Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats / I.F. Belenichev, I.A. Mazur, L.I. Kucherenko, et al. // Molecular Pharmacology. – 2010. – Vol. 1. – Issue 3. – P. 90–95.
- [29] Molecular and Biochemical Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats on the Background of Carvedilol and Thiотriazolín Usage / E.A. Nahoma, I.S. Chekman, I.F. Belenichev, et al. // Biological Markers and Guided Therapy. – 2016. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 73–85.

References

- [1] Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., & Pogotova, G. A. (2014) Antioxidant: kliniko-farmakologicheskij aspekt [Antioxidants: clinical and pharmacological aspects]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1, 22–28. [in Russian].
- [2] Amosova, E. H. (2000) *Metabolicheskaya terapiya povrezhdenij miokarda, obuslovlivlennykh ishemiej: novyj podkhod k lecheniyu IBS i serdечноj nedostatochnosti* [Metabolic therapy of myocardial damage due to ischemia: a new approach to the treatment of coronary artery disease and heart failure]. Kyiv. [in Russian].
- [3] Bobrov, V.A., Sledzevskaia, I. K., Mkhitarian, L. S., & Parkhomenko, A. N. (1993) *Klinicheskoe ispytanie preparata Thiотriazolín u bol'nykh ostrym infarktomyokarda* [Clinical trial of the drug Thiотriazolín in patients with acute myocardial infarction]. Kyiv: Farm. komitet MZ Ukrainy. [in Russian].

- [4] Zhitnikova, L. M. (2012) Metabolicheskaya terapiya, ili kardiocitoprotekciya – kak neobkhodimiy komponent kombinirovanno terapiyi serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Metabolic therapy, or cardioprotection – as a necessary component of combination therapy for cardiovascular diseases]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 20(4), 137–143. [in Russian].
- [5] Kovsh, Ye. V., Bulgak, A. G., Zhiznevskaya, E. E., Shibeko, N. A., Kashitskaya, M. E., & Rabtsevich, V. A. (2010) Tiotriazolyn v kompleksnoy terapii pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Tiotriazolyn in complex therapy of patients with acute coronary syndrome]. *Zdravookhraneniye*, 3, 65–67. [in Russian].
- [6] Lollini, V. A., Lysenko, T. F., Andaralova, L. H., & Solov'eva, T. Ya. (2008) Primeneniye tiotriazolina u bol'nykh s ostrym infarktomyokarda [Use of tiotriazolyn in patients with acute myocardial infarction]. *Zaporozhye medical journal*, 12(5), 54–55. [in Russian].
- [7] Mazur, I. A., Maksimenko, S. F., Belenichev, I. F., & Mikhalchuk, T. S. (1996) Klinicheskiye aspekty zastosovaniya v oftalmologicheskoy praktitsi novoho protyivishemichnoho antyoksidantnoho preparatu tiotriazolyn pry hostriy sydnynnyy optychnyy neiropatii [Clinical aspects of application in the ophthalmic practice of a new anti-ischemic antioxidant preparation tiotriazolyn in acute vascular optical neuropathy]. *Liky*, 6, 133–136. [in Ukrainian].
- [8] Mazur, I. A., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2007) *Metabolitotropnyye preparaty* [Metabolitotropic drugs]. Moscow. [in Russian].
- [9] Tolstikova, T. G., Khvostov, M. V., Bryzgalov, A. O., Bukhtiyarova, N. V., Kucherenko, L. I., & Pavlov, S. V. (2010) Nekotoryye aspekty metabolitotropnogo dejstviya tiotriazolina pri arterial'noy gipertenzii [Some aspects of the metabolitotropic action of tiotriazolyn in arterial hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 12(5), 74–77. [in Russian].
- [10] Stec, V. R., Drogovoz, S. M., Sarbash, T. F., Sal'nikova, S. Yu., Syrcov, V. K., Evdokimov, E. I. (1990) *Otchet ob e'ksperimental'nom izuchenii spetsificheskoy (ranozahvivlyayushchey i gepatoprotektoynoy) aktivnosti tiotriazolina* [Report on the experimental study of the specific (wound-healing and hepatoprotective) activity of tiotriazolyn]. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [11] Tishkin, V. S., Belenichev, I. F., & Serikov, V. I. (1990) *Otchet ob issledovanii obshchetoksicheskogo dejstviya preparata «Rastvor tiotriazolina dlya vnutrivennykh in'ekcij 2,5%»* [Report on the study of the general toxic effect of the drug «Tiotriazolyn solution for intravenous injections of 2.5%»]. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [12] Reshetilov, V. I., Karzov, M. V., & Knysh, E. G. (1994) *Otchet ob izuchenii embriotoksicheskikh svoystv novogo lekarstvennogo sredstva tiotriazolina i ego lekarstvennykh form* [Report on the study of the embryotoxic properties of tiotriazolyn and its dosage forms]. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [13] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Knysh, E. G., Bondarenko, N. A., & Kovalev, S. P. (1994) *Otchet ob izuchenii mutagennykh svoystv novogo lekarstvennogo sredstva «Tiotriazolyn» i ego lekarstvennykh form* [Report on the study of the mutagenic properties of the new drug «Tiotriazolyn» and its dosage forms]. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [14] Dunaev, V. V., Tishkin, V. S., Stec, V. R., Mazur, I. A., & Knysh, E. H. (1994) *Otchet ob e'ksperimental'nom issledovanii antianginal'noy i antiaritmicheskoy aktivnosti preparata Tiotriazolyn 2,5% dlya v/v in'ekcij 2 ml* [Report on an experimental study of the antianginal and antiarrhythmic activity of the drug Tiotriazolyn 2.5% for intravenous injection of 2 ml]. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [15] Mukhina, I. V. (2009) *Otchet o nezavisimoy doklinicheskoy ocenke spetsificheskoy aktivnosti lekarstvennykh form tiotriazolina (2,5% rastvor dlya in'ekcij tabletki)* [Report on the independent preclinical evaluation of the specific activity of the dosage forms of tiotriazolyn (2.5% injection and tablets)]. Nizhniy Novgorod. [in Russian].
- [16] Frolov, V. M. (2006) *Otchet po rezul'tatam otkrytogo issledovaniya po izucheniyu e'ffektivnosti i perenosimosti preparata Tiotriazolyn, rastvor dlya in'ekcij 2,5% po 2 ml v ampulakh i tabletki po 0,1 h proizvodstva AO Halychfarm v sravnenii s preparatom E'ssenciale, rastvor dlya in'ekcij 2,5% po 5 ml v ampulakh i kapsuly po 0,3 h proizvodstva firmy «Natterman» u pacientov s khronicheskimi toksicheskimi gepatitami* [Report on the results of an open study on the effectiveness and tolerability of the drug Tiotriazolyn, 2.5% injection solution for 2 ml in ampoules and 0.1 g tablets produced by JSC Galichpharm compared with Essentiale, 2.5% injection solution 5 ml in ampoules and 0.3 g capsules manufactured by Natterman in patients with chronic toxic hepatitis]. Lugansk [in Russian].
- [17] Polivoda, S. N. (2006) *Otchet ob otkrytom issledovanii po ocenke e'ffektivnosti i perenosimosti preparata Tiotriazolyn proizvodstva AO «Halychfarm» v lechenii ishemycheskoy bolezni serdca* [Report on an open study assessing the efficacy and tolerability of the drug Tiotriazolyn produced by Halychpharm JSC in the treatment of ischemic heart disease]. Zaporizhzhia. [in Russian].
- [18] Dzyak, G. V. (2010) *Otchet klinicheskogo issledovaniya «Dvoynoe slepoe, mnogocentrovoye, randomizirovannoye issledovaniye v paralel'nykh gruppakh po ocenke e'ffektivnosti i perenosimosti preparata Tiotriazolyn, tabletki proizvodstva OAO «Kievmedpreparat» v sravnenii s placebo u pacientov s IBS, stabil'noy stenokardiej napryazheniya II–III FK», IV faza issledovaniya. Kod klinicheskogo issledovaniya: Tiotriazolyn KMP/0607* [Report of the clinical study «Double-blind, multi-center, randomized study in parallel groups to assess the effectiveness and tolerability of the drug Tiotriazolyn, tablets manufactured by Kievmedpreparat compared with placebo in patients with coronary artery disease, stable angina, II-III FC», phase IV research. Clinical research code: Tiotriazolyn]. Kyiv. [in Russian].
- [19] Zupanec, I. A., & Podpruzhnikov, Yu. V. (2011) *Otchet o provedenii klinicheskogo issledovaniya. Klinicheskoye issledovaniye po izucheniyu farmakokinetiki lekarstvennogo sredstva tiotriazolyn v dvukh lekarstvennykh formakh: tabletki po 0,1 h proizvodstva OAO «Kievmedpreparat» (Ukraina) i Tiotriazolyn, rastvor dlya in'ekcij 25 mg/ml, proizvodstva AO «Halychfarm» (Ukraina) pri odnokratnom vvedenii s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev* [Report on the conduct of a clinical study. A clinical study on the pharmacokinetics of the drug tiotriazolyn in two dosage forms: tablets of 0.1 g produced by Kievmedpreparat (Ukraine) and Tiotriazolyn, injection solution 25 mg/ml, manufactured by JSC Halychpharm (Ukraine) when administered once healthy volunteers]. Kharkov. [in Russian].
- [20] Netyazhenko, V. Z., Mal'chevskaya T. I. (2010) *Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii v lechenii ishemycheskoy bolezni serdca: opyt dvoynogo slepogo randomizirovannogo mul'ticentrovogo issledovaniya* [Possibilities of metabolic therapy in the treatment of coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study experience]. Kyiv. [in Russian].
- [21] Savchenko, M. A., Tetryukov, A. A., & Savchenko, A. A. (2012) Tiotriazolyn kak vazhnyy komponent lecheniya pacientov kardiologicheskogo profilya [Tiotriazolyn as an important component in the treatment of cardiac patients]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2, 87–94. [in Russian].
- [22] Sytyj, V. P. (2008) E'ffektivnost' Tiotriazolina v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatocnosti [Tiotriazolyn Efficacy in the Treatment of Chronic Heart Failure]. *Recept*, 5(61), 103–105. [in Russian].
- [23] Taschuk, V. K., Solobiuikova, N. A., & Makarov, A. A. (2016) E'ffektivnost' preparata Tiotriazolyn v kompleksnom lechenii pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'emna segmenta ST [Effectiveness of tiotriazolyn in a complex treatment of the patients with acute coronary syndrome without ST elevation]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 8(79), 34–43. [in Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371.
- [24] (2015) Simpozium «Tiotriazolyn: kardioprotekciya s pozicii dokazatel'noj mediciny» v ramkakh Rossijskogo nacional'nogo kongressa kardiologov [Symposium «Tiotriazolyn: cardioprotection from the position of evidence-based medicine» within the framework of the Russian national congress of cardiology]. *Rossijskij medicinskij zhurnal*, 23(27), 1638–1643. [in Russian].
- [25] Mazur, I. A., Kucherenko, L. I., & Belenichev, I. F. (2011) Tiotriazolyn, tiodaron v lechenii serdechno-sosudistoy patologii [Tiotriazolyn, tiodaron in the treatment of cardiovascular disease]. Zaporizhzhia: Pechatnyy mir. [in Russian].
- [26] Topchij, N. V. & Toporkov, A. S. (2015) *Vozmozhnosti primeneniya Tiotriazolina v kachestve sredstva metabolicheskoy terapii* [The possibility of using Tiotriazolyn as a means of metabolic therapy]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 23(15), 890–894. [in Russian].
- [27] Belenichev, I. F., Kolesnik, Yu. M., & Kucherenko, L. I. (2008) *Racional'naya nejroprotekcija* [Rational neuroprotection]. Doneck: Izdatel'skij dom Zaslavskogo. [in Russian].
- [28] Belenichev, I., Pavlov, S., Sokolik, E., Mazur, I., Buhtiyarova, N., & Kucherenko, L. (2010) Effect of the Spin Trapping Compound PBN and Tiotriazolyn on the Outcome from Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Molecular Pharmacology*, 1(3), 90–95.
- [29] Nahorna, E. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Kolesnik, Yu. M., Abramov, A. V., Gorchakova, N. A., & Levich, S. V. (2016) Molecular and Biochemical Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats on the Background of Carvedilol and Tiotriazolyn Usage. *Biological Markers and Guided Therapy*, 3(1), 73–85. <http://dx.doi.org/10.12988/bmg.2016.637>.