

## Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца

Карташова Е. А., Кастанаян А. А., Нажева М. И., Жулитов А. Ю., Железняк Е. И.  
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет». Ростов-на-Дону, Россия

**Цель.** Изучить молекулярные эффекты тиотриазолина у 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I-III функциональных классов.

**Материал и методы.** Сравнительная оценка молекулярных эффектов кардиопротективного действия выполнена на основе динамики толерантности к физической нагрузке, а также с помощью протеомных методов исследования, анализа опросников качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Результаты.** Установлено, что тиотриазолин повышает толерантность к физическим нагрузкам, обладает мощным кардиопротекторным действием, включающим антиокислительный и цитопротекторный эффекты у пациентов с ИБС.

**Заключение.** Тиотриазолин способствует уменьшению среднего количества приступов и среднего функционального класса стенокардии у пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** тиотриазолин, ишемическая болезнь сердца, толерантность к физической нагрузке, цитохимия, протеомика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 25–30  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>

Поступила 31/05-2016

Принята к публикации 16/06-2016

### Effectiveness of tiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease

Kartashova E. A., Kastanyan A. A., Nazheva M. I., Zhulitov A. Yu., Zheleznyak E. I.  
Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia

**Aim.** To study molecular effects of tiotriazoline in 30 patients with stable angina I-III functional class.

**Material and methods.** Comparison of molecular effects of cardioprotection is done based on dynamics of exercise tolerance dynamics, and via proteomic methods of investigation, questionnaires assessment of life quality in patients with ischemic heart disease (IHD).

**Results.** It was found, that tiotriazoline improves exercise tolerance, shows strong cardioprotective effect that includes antioxidant and cytoprotection effects in IHD patients.

**Conclusion.** Tiotriazoline helps to reduce the mean number of angina attacks in IHD patients, as to improve mean functional class.

**Key words:** tiotriazoline, ischemic heart disease, exercise tolerance, cytochemistry, proteomics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 25–30  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>

АГ — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АТФ — аденозинтрифосфат, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ДП — двойное произведение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГ — контрольная группа, КЖ — качество жизни, НПЗ — Ноттингемский профиль здоровья, СРТ — стандартный режим терапии, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, ЭФР — эндотелиальный фактор роста, GCN5 — general control of amino-acid synthesis 5-like 2, MALDI-TOF — лазерно-десорбционная время-пролетная масс-спектрометрия, MOS-SF-36 — короткая форма шкалы оценки медицинских исходов.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2030г ~23,6 млн человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта. Среди всех ССЗ в России лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Угрожающая ситуация наметилась в отношении снижения доли трудоспособного населения. Прогнозируется увеличение инвалидизации населения в 3 раза по причине ИБС к 2030г.

Сегодня проблемы диагностики и лечения ИБС приобрели особую актуальность, несмотря на оче-

видные достижения в области интервенционной кардиологии и появление новых лекарственных препаратов [1]. Поэтому совершенствование методов лечения больных ИБС направлено на улучшение прогноза и качества жизни (КЖ) пациентов за счет уменьшения частоты возникновения, интенсивности и продолжительности ангинозных приступов [4].

Необходимость оптимизации ведения пациентов с различными формами ИБС на стационарном и амбулаторном этапах стала очевидной после завершения крупных, многоцентровых эпидемиологических исследований [1, 2]. Работы последних

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (918) 503-62-86

e-mail: eak@aaanet.ru

[Карташова Е. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Кастанаян А.А. — д.м.н., профессор кафедры, Нажева М.И. — к.м.н., доцент кафедры, Жулитов А.Ю. — ассистент кафедры, Железняк Е.И. — ассистент кафедры].

лет показывают, что существует новый элемент первичной и вторичной лекарственной профилактики ИБС с доказанной эффективностью, который можно обозначить как “кардиопротекция” и рассматривать в качестве оптимизации метаболизма на уровне кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда [3].

В современной терапии ИБС не достаточно отражены возможности регулирования процессов энергообразования в миокарде в условиях ишемии и гипоксии на молекулярном уровне. В связи с этим настоящее клиническое исследование сравнительной оценки эффективности применения кардиопротектора нового поколения — тиотриазолин (Тиотриазолин®, Корпорация “Артериум”, Украина), в комплексной терапии ИБС на основе инструментальных и молекулярных методов анализа является актуальным. Основные противоишемические действия Тиотриазолина связаны со способностью снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле трикарбонных кислот (ЦТК), усиливать анаэробный гликолиз, увеличивая внутриклеточные запасы аденозинтрифосфата (АТФ), активировать антиокислительные системы, за счет снижения образования продуктов перекисного окисления липидов в ишемизированных тканях.

Целью настоящей работы явилась оценка молекулярных эффектов применения Тиотриазолина в комплексной терапии ИБС. Для определения эффективности кардиопротективной терапии выполнен анализ динамики толерантности к физической нагрузке (ТФН), частоты возникновения приступов стенокардии, опросников КЖ на фоне приема стандартного режима терапии (СРТ) и Тиотриазолина, а также динамики протеомного профиля крови пациентов на фоне оптимизации терапии ИБС Тиотриазолином.

## Материал и методы

Клиническое исследование выполнено в параллельных группах больных. В клиническое исследование были включены 60 пациентов со стенокардией напряжения I-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Критерии включения пациентов в исследование:

- Установленный диагноз по данным ранее выполняемых тестов с физической нагрузкой: стабильная стенокардия напряжения, I-III ФК.
- Стационарные больные обоего пола 40-70 лет.
- Наличие добровольного информированного согласия пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Нестабильное течение ИБС, требующее неотложной реваскуляризации, рефрактерная к терапии артериальная гипертензия (АГ).
- Сахарный диабет.
- Постоянная форма мерцания и трепетания предсердий.

— Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, имплантированного электрокардиостимулятора, манифестирующего феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), постоянная атриовентрикулярная блокада II-III степеней.

Все пациенты были разделены на 3 группы: I исследуемая группа (n=30), получавшая в течение 24 нед. стандартную антиангинальную терапию — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ацетилсалициловую кислоту, статины, β-адреноблокаторы); II исследуемая группа (n=30), получавшая дополнительно к антиангинальной СРТ Тиотриазолин по 600 мг/сут. *per os* в течение 24 нед. Сравнение средних значений основных показателей молекулярных эффектов лекарственных препаратов в исследовании проводилось с контрольной группой (КГ) пациентов, которую составили практически здоровые лица (n=10).

Несмотря на существующие рекомендации применения Тиотриазолина в терапевтической дозе 600 мг/сут. в течение 30-40 сут., курсами 2-3 раза в год, для оптимизации метаболических эффектов в условиях хронической ишемии миокарда, эффективность препарата оценивалась при непрерывном приеме на протяжении 6 мес.

На момент включения пациентов в исследование и через 24 нед. лечения определяли частоту приступов стенокардии. Для характеристики ТФН использовался нагрузочный электрокардиографический тест на тредмиле “Stress-Test ST-2001” (Нидерланды) с использованием модифицированного протокола Брюса. По данным “тредмил-теста” оценивали характер пробы (положительная, отрицательная), ФК стенокардии, проявление коронарной недостаточности, объем внешней выполненной работы (в МЕТ), тип реакции артериального давления (АД) на нагрузку, максимальное число сердечных сокращений, максимальное систолическое и диастолическое АД, “двойное произведение” (ДП) на наибольшей ступени нагрузки, отношение ДП на наибольшей ступени нагрузки к ДП в покое, среднее время нагрузки (с), общая продолжительность нагрузки (с), степень депрессии ST (мм), время до появления депрессии ST (с); продолжительность депрессии ST (с); продолжительность восстановительного периода (с), наличие аритмии, и ее взаимосвязь с появлением ишемических изменений или ангинозного приступа.

Формирование молекулярной карты плазмы крови на фоне приема Тиотриазолина осуществлялось на основе протеомных методов анализа белков плазмы крови пациентов — метод MALDI-TOF-масс-спектрометрии, прибор Ultraflex II, Bruker, США. Масс-спектрометрия плазмы крови пациентов с ИБС позволила выявить основные пептидный и белковый паттерны биологической жидкости при этой патологии и его динамику на фоне кардиопротективного действия тиотриазолина. Идентификация пептидов и белков плазмы крови в on-line режиме сопровождается анализом их первичной структуры, последующим анализом их трехмерной структуры.

В исследовании применялись опросники “MOS-SF-36” и “НПЗ” (Ноттингемский профиль здоровья). В качестве общих опросников, использовавшихся для оценки КЖ пациентов с ИБС на фоне СРТ и на фоне кардиопротекции Тиотриазолином, в исследовании применялись “MOS-SF-36” (короткий вариант шкалы оценки медицинских исходов) и “НПЗ”. В опроснике “НПЗ”

# Тиотриазолин®

оригинальный  
цитопротектор  
для защиты сердца  
на клеточном уровне



## Тиотриазолин®

улучшает  
функциональный класс  
стабильной  
стенокардии<sup>1,2</sup>

- Уменьшает количество приступов стенокардии за неделю
- Уменьшает общую продолжительность эпизодов ишемии в сутки
- Увеличивает продолжительность периода выполнения нагрузки по результатам тредмил-теста

1. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования // Здоровье Украины. – 2010. – №22. – С. 3–5. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин®, таблетки 200 мг. Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Для использования в профессиональной деятельности. Условия отпуска: по рецепту. РУ № ЛП 001998 от 08.02.2013/13.08.2015.

Представительство Корпорации «Артериум» в Российской Федерации  
109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, офис 509-510  
Тел/факс: 8 (495) 640-20-02, [www.arterium.ru](http://www.arterium.ru)

Ближе к людям  
 ARTERIUM

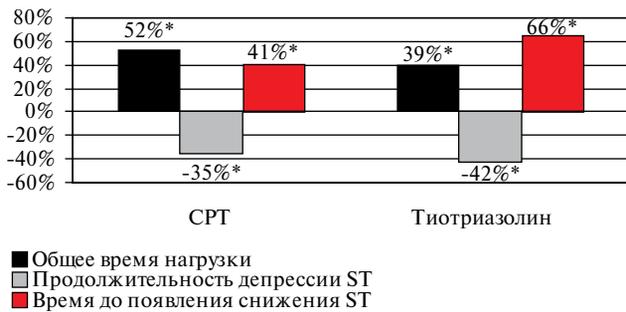


Рис. 1 Влияние различных режимов лечения ИБС на динамику показателей ТФН по данным тредмил-теста.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения).

КЖ оценивалось по следующим показателям: “Энергичность”, “Болевые ощущения”, “Эмоциональные реакции”, “Сон”, “Социальная изоляция”, “Физическая активность”, “Одышка”. После окончания опроса по данным параметрам проводилась статистическая обработка результатов исследования. Для показателей по таким разделам, как “Энергичность”, “Сон” и “Физическая активность”, суммирующий индекс — это число, величина которого отражает сумму всех ответов, когда оценка каждого из них варьирует от 0 (наибольшая степень выраженности признака) до 1 (его отсутствие), в то время как для остальных показателей оценка варьировала от наименьшей (0) до наибольшей (1) степени выраженности признака [5, 6].

Первичную и вторичную статистическую обработку материала клинического исследования проводили с помощью пакета статистических программ для биомедицинских исследований “Statistica 12.0” (StatSoft, США).

## Результаты и обсуждение

В исследование были включены 60 пациентов — мужчин ( $n=32$ ), женщин ( $n=28$ ), средний возраст —  $62,4 \pm 19,6$  лет, с ИБС, стенокардией напряжения I-III ФК (I ФК — 20, II ФК — 34, III ФК — 6), АГ 1-3 степеней (1 степень — 29, 2 степень — 23, 3 степень — 8 больных), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II ФК по NYHA (0 ФК — 10, I ФК — 30, II ФК — 20).

Через 6 мес. лечения для клинического состояния пациентов характерны: уменьшение среднего количества приступов стенокардии, увеличение ТФН и уменьшением ФК стенокардии в обеих исследуемых группах. В I группе пациентов среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 29% — с  $6,8 \pm 0,6$  до  $4,8 \pm 0,6$ , во II группе на 68% — с  $7,2 \pm 0,6$  до  $2,3 \pm 0,8$ .

В I группе количество пациентов с I ФК увеличилось на 83%, со II ФК уменьшилось на 16,4%, с III ФК уменьшилось на 33%, средний ФК стенокардии снизился на 15% — с 2 до 1,7 ( $p > 0,05$ ). Во II группе количество пациентов с I ФК увеличилось на 85%, со II ФК уменьшилось на 27%, с III ФК уменьшилось на 60%, средний ФК стенокардии снизился на 21% — с 1,9 до 1,5 ( $p < 0,05$ ). Во II группе

у 2 пациентов приступы стенокардии прекратились полностью.

Сравнение влияния различных режимов терапии на ТФН показывает статистически достоверное улучшение отдельных показателей во II группе при отсутствии значимой динамики в I группе, где достоверно уменьшилась лишь продолжительность депрессии ST на 23% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями.

Во II группе уменьшилась продолжительность депрессии ST на 42% ( $p < 0,05$ ), увеличивая время до появления депрессии ST на 66% ( $p < 0,05$ ), величину отношения ДП нагрузки/ДП покоя на 23% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, влияние Тиотриазолина на показатели ТФН было более выраженным, чем в группе пациентов, получающих СРТ (рисунок 1).

Изменения клинического состояния и ТФН у пациентов II исследуемой группы могут быть связаны с изменением функционального состояния эндотелия вследствие механизма кардиопротекции Тиотриазолином, что в совокупности оказывает благоприятное воздействие на функцию эндотелия, способствуя увеличению адаптационной дилатации сосудов в ответ на физическую нагрузку.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии белков плазмы крови у здоровых лиц в КГ и пациентов с ИБС в исследуемых группах выявил динамику количественной идентификации белков-маркеров ишемических процессов в миокарде на фоне приема СРТ и Тиотриазолина.

Качественный состав спектра белков плазмы крови КГ лиц совпадал с качественным составом спектра белков плазмы крови обеих исследуемых групп, и включал следующие белки: мозговая форма спектрина, белок С, белок GCN5, легкая цепь миозинкиназы, дигидролипоамид — S-ацетилтрансфераза, миозин X, дельта-5 десатураза, неприлизин, гамма-бутиробетаин гидроксилаза, растворимая форма рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов (ЭФР), белок 2, регулирующий ишемическое преколондирование в миокарде, аполипротеин D, фосфомевалонаткиназа, НАДН-убихинон оксидоредуктаза, каспаза-10, эндотелиальная липаза, активатор морфогенеза 1, домен-содержащая гексокиназа 1, цАМФ-зависимая протеинкиназа А, СрG-связывающий белок. Исключением являются белки арилсульфотрансфераза 2 и фосфодиэстераза 3В, которые не идентифицированы в плазме крови пациентов с ИБС обеих исследуемых групп.

На основании выполненного анализа молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования ИБС, включавших молекулы различной химической структуры и их взаимодействия, можно сделать заключение о необходимости применения наряду со стандартными антиангинальными лекарственными препаратами лекарственных средств

метаболической направленности из группы кардиопротекторов, механизм действия которых включает влияние на 5 ключевых групп белков-маркеров ИБС: группа белков-молекул, определяющих функциональные и гемодинамические нарушения при ИБС; группа белков-молекул, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда; группа белков-молекул ишемического preconditionирования в миокарде; группа белков-молекул биоокислительных, биоантиокислительных и биорегуляторных систем организма; белок-молекула микрореологических и аутоиммунных нарушений при ИБС.

Особое внимание обращают на себя изменения в группе белков, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда — белок GCN 5, легкая цепь миозинкиназы, миозин X. Выявлено, что после курса лечения Тиотриазолином увеличилось количество пациентов с экспрессией белка GCN 5, который участвует в активации аэробного гликолиза в миокарде, требующего меньшего количества АТФ на образование единицы энергии. Одновременно увеличивалось количество пациентов с экспрессией легкой цепи миозинкиназы и миозина X (рисунок 2).

Белок GCN 5 является N-ацетилтрансферазой и связан с развитием неврологических расстройств в организме пациента, в кардиомиоцитах способствует активации гликолиза и формированию ишемии и гипоксии [7].

Легкая цепь миозинкиназы является кальций-кальмодулин зависимым ферментом, отвечающим за сокращение гладкой мускулатуры, в частности, в кровеносных сосудах, обеспечивает эластичность сосудистой стенки, участник апоптоза фибробластов.

Миозин X играет ключевую роль в работе нейронных ансамблей, служит эффектором для инозитол-3-фосфокиназы, являющейся молекулой — триггером в процессе фагоцитоза в условиях формирования атеросклероза [8].

При анализе группы белков ишемического preconditionирования в миокарде — белок ишемического preconditionирования 2, растворимая форма рецептора к ЭФР, обнаружено, что добавлении к СРТ Тиотриазолина приводит к увеличению количества пациентов с экспрессией белка 2, регулирующего ишемическое preconditionирование. Белок 2 обеспечивает защиту кардиомиоцитов от ишемической гипоксии и последующих процессов некроза или апоптоза при ИБС. Данные факты предполагают наличие у Тиотриазолина механизма действия, направленного на стимуляцию развития коронарных коллатералей и торможение апоптоза при ИБС, вследствие активации ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток при участии ЭФР (рисунок 3).

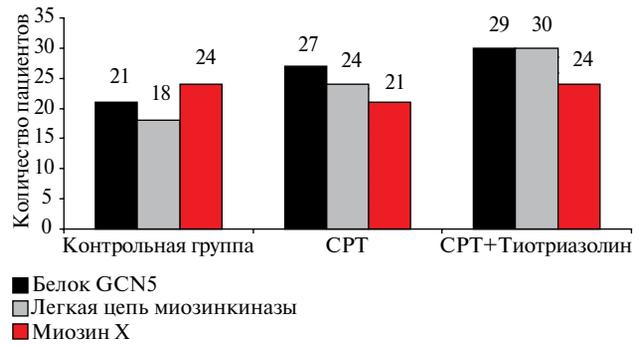


Рис. 2 Влияние различных режимов лечения ИБС на группу белков, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда.

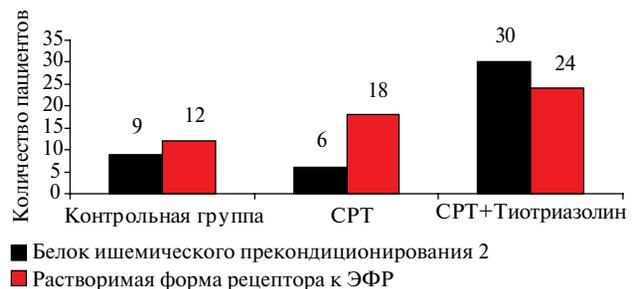


Рис. 3 Влияние различных режимов лечения ИБС на группу белков ишемического preconditionирования в миокарде.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения).

Белок ишемического preconditionирования 2 участвует в формировании адаптационного феномена — ишемического preconditionирования в миокарде в условиях ИБС.

Рецептор принимает участие в передаче информации от ЭФР, который активирует ангиогенез, васкулогенез, индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует клеточной миграции, ингибирует апоптоз, а также связывает гепаран сульфат и гепарин [8].

Анализ средних значений показателей шкал опросника “MOS-SF36” определил, что на момент включения в исследование у всех пациентов с ИБС наблюдалось достоверное и выраженное снижение средних значений показателей шкал “Физическое функционирование”, “Ролевое физическое функционирование”, “Общее здоровье”, “Психологическое здоровье”, “Боль”, “Жизнеспособность”, “Ролевое эмоциональное функционирование”, “Социальное функционирование” по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Сравнительный анализ результатов опроса по шкалам “MOS-SF-36” и “НПЗ”, показал, что в I группе после применения СРТ не зарегистрировано статистически значимого увеличения признаков КЖ. При добавлении к СРТ Тиотриазолина наблюдалось достоверное увеличение среднего балла по таким

шкалам опросника “MOS-SF-36”, как “Ролевое физическое функционирование” ( $p < 0,01$ ), “Общее здоровье” ( $p < 0,01$ ), “Жизнеспособность” ( $p < 0,01$ ), “Социальное функционирование” ( $p < 0,01$ ), “Ролевое эмоциональное функционирование” ( $p < 0,01$ ), “Физическое функционирование” ( $p < 0,01$ ) и достоверное уменьшение среднего балла по шкале “Боль” ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что ни в одной группе не было достигнуто достоверного увеличения среднего балла по шкале “Психологическое здоровье”.

Таким образом, оценка КЖ по шкалам опросников “MOS-SF-36” и “НПЗ” свидетельствует, что включение Тиотриазолина в состав комплексной терапии ИБС приводит к улучшению клинического состояния больных ИБС, что и является основной целью проводимого лечения. Длительное применение Тиотриазолина не сопровождалось побочными эффектами, не зарегистрировано нежелательных

явлений, но в большей степени позволило оценить влияние на метаболические процессы при миокардиальной ишемии, нарушение в работе которых играют решающую роль в прогрессировании ИБС.

## Заключение

Выявлена динамика молекулярного профиля плазмы крови у пациентов с ИБС на фоне приема Тиотриазолина, включающего молекулы белков сократительной функции и ишемического прекондиционирования миокарда.

Добавление к стандартной терапии Тиотриазолина способствует уменьшению среднего количества приступов и среднего ФК стенокардии, повышая показатели ТФН у пациентов с ИБС.

Включение Тиотриазолина в режим лечения ИБС сопровождается выраженным улучшением ключевых показателей КЖ больных с ИБС.

## Литература

1. Belenkov YuN. Chronic heart failure in Russia — 25 years of experience where we are and where should go? Heart failure 2003; 4(1) (17): 9-11. Russian (Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? Сердечная недостаточность 2003; 4(1)(17): 9-11).
2. Gordeev IG, Bekchiu EA, Lyusov VA. Assessment of myocardial cytoprotection on lipid peroxidation in patients with stable angina pectoris before and after surgical myocardial revascularization. Russ J Cardiol 2005; 3: 41-7. Russian (Гордеев И. Г., Бекчиу Е. А., Люсов В. А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал 2005; 3: 41-7).
3. Sarvilina IV, Karkishhenko VN, Gorshkova YuV. Interdisciplinary studies in medicine. M.: “Technosphere” 2007; 368 p. Russian (Сарвилина И. В., Каркищенко В. Н., Горшкова Ю. В. Междисциплинарные исследования в медицине. М.: Изд-во “Техносфера” 2007; 368 с).
4. Astashkin EI, Gleser MG. Pharmacological regulation of metabolism of energy substrates during cardiomyocytes pathologies states associated with ischemia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5(7): 112-23. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов кардиомиоцитах при патологических состояниях связанных с ишемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(7): 112-23).
5. Simonenko VB, Shirokov EA. Preventivnaya kardionevrologiya. St. Petersburg: ООО “Izdatelstvo FOLIO” 2008; 224 p. Russian (Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб: ООО “Издательство ФОЛИАНТ” 2008; 224 с).
6. Torshin IYu, Gromova OA, Nikonov AA. Genes and cerebrovascular pathology (genes and nucleotide polymorphisms at certain types of physiological changes and pathological processes). J Neurology and Psychiatry 2009; 5: 77-83. Russian (Торшин И. Ю., Громова О. А., Никонов А. А. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов). Журнал неврологии и психиатрии 2009; 5: 77-83).
7. Michalsen A, Knoblauch N, Lehmann N, et al. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina — the role of GNB3 C825T polymorphism. Am Heart J 2006; 151(4): 870-7.
8. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. J Physiol 2005; 563(1): 23-60.