

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-19-24

ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОФЛАВИНА В КАЧЕСТВЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О. В. Ромащенко¹

Проведено обследование 30 пациентов с ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения I – III функционального класса с сопутствующей гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью. Для определения цитопротекторной активности цитофлавина исследовали лейкоциты крови больных в условиях *in vitro* методом флуоресцентной микроскопии при помощи инвертированного флуоресцентного микроскопа EclipseTi-U (Nikon, Япония). Путём окрашивания лейкоцитов флуоресцентными красителями (кальцеин АМ, этидия бромид) определяли живые и погибшие клетки, рассчитывали индекс жизнеспособности клеток. При введении цитофлавина в пробу с лейкоцитарной взвесью наблюдали 2 варианта изменения жизнеспособности клеток: у 80 % больных он повысился, в среднем, на 60 % ($p < 0,001$) и у 20 % пациентов — снизился, в среднем, на 47 % ($p < 0,1$). Показано, что цитофлавин проявляет цитопротекторную активность у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии индивидуальной фармакодинамической мишени для действия данного препарата: признаков разрушения миоцитов скелетных мышц и сердца, нарушения функции почек, системной гипоксии на фоне нормального уровня липидов в крови, сохранной функции печени, первой степени артериальной гипертонии и фазы активации функциональной системы адаптации человека, что определяет возможность персонализированного использования данного лекарственного препарата при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: цитофлавин; лейкоциты; жизнеспособность; ишемическая болезнь сердца; пациенты; микроскопия; *in vitro*; персонализированная фармакотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространённость и высокая смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране и за рубежом, несмотря на принятые стандарты лечения, определяют актуальность и необходимость поиска новых лекарственных комбинаций для более эффективного лечения данного заболевания [15, 17]. Стратегия выбора лекарственных средств и их комбинаций при лечении пациентов с ИБС должна носить персонализированный характер, как обозначил экс-президент Европейского общества кардиологов R. Fagard, назвав такой подход “бриллиантовым” [18]. В Европейские и Российские рекомендации по лечению хронической ИБС включены некоторые препараты метаболического ряда [3, 17].

В наших предыдущих исследованиях было показано, что комплексный препарат метаболического ряда цитофлавин, прямым показанием к назначению которого является ишемия головного мозга [4, 6, 12], при некоторых условиях может оказывать цитопротекторный эффект и у пациентов с ИБС [9 – 11]. Среди таких условий нами были названы генные полиморфизмы

системы цитохрома P450 (CYP2C9) [10] и эндотелиальной синтазы окиси азота [9], а также условие сохранения адаптационных резервов жизнеспособности клеток [11], что для практической деятельности врача имеет весьма неопределённое значение. В этой связи, мы решили разработать чёткие клинические критерии прогнозирования цитопротекторного эффекта цитофлавина у пациентов с ИБС.

Моделью для изучения жизнеспособности клеток явились лейкоциты крови больных, поскольку они могут отражать внутреннее состояние организма и являются легкодоступным материалом для исследования. Эти иммунокомпетентные клетки рассматриваются как своего рода “зеркало гомеостаза”, по которому можно определить характер процесса, лежащего в основе болезни, его тяжесть, прогноз и эффективность терапии [13]. W. Jinetal на основании ряда собственных исследований утверждают, что характер повреждений митохондрий в кардиомиоцитах и лейкоцитах периферической крови идентичен, в лейкоцитах отражаются изменения, происходящие в кардиомиоцитах, как “в зеркале” [16].

Целью настоящего исследования явилось определение возможности персонализированного использования цитофлавина у пациентов с ИБС на основании определения критериев прогнозирования цитопротек-

¹ ФГАОУ ВПО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Россия, 308017, Белгород, ул. Победы, д. 85.

торного свойства данного препарата при тестировании *in vitro* его влияния на жизнеспособность клеток.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование образцов крови 30 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса с сопутствующей гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью (из исследования исключали острый коронарный синдром), поступивших в отделение кардиологии № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с января по июнь 2019 года. В группе исследования оказались 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 49 до 81 года, средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 2,0$ лет.

Взятие крови выполняли утром натощак в вакуумную пробирку с ЭДТА. Обязательным условием отбора пациентов для исследования было отсутствие рентгеновского излучения на протяжении как минимум 21 дня до забора крови ввиду известного разрушительного действия рентгеновских лучей на лейкоциты крови человека и способности белых клеток крови к полному обновлению состава на протяжении 21 дня при средней продолжительности жизни лейкоцитов 7–9 дней [14].

Лейкоциты крови (0,5 мл) отбирали вручную микропипеткой в асептических условиях, смешивали с 2 мл питательной среды RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко, Россия), затем помещали в лунки 24-х луночного планшета по 20 мкл лейкоцитарной суспензии в каждую лунку. Добавляли питательную среду и цитофлавин в количестве, необходимом для создания терапевтической концентрации препарата в крови, эквивалентной разовой дозе цитофлавина 10 мл на 200 мл 0,9 % раствора NaCl для внутривенного капельного введения. Руководствовались официальной инструкцией по медицинскому применению цитофлавина [12]. Затем пробы инкубировали в течение 3 ч (время, достаточное для взаимодействия лекарства с клетками) в инкубаторе с 5 % содержанием CO₂ при температуре 37 °С. Через 3 ч инкубации из каждой лунки отбирали 500 мкл надосадочной жидкости и в оставшиеся 500 мкл вносили флуоресцентные красители в конечной концентрации 1 нМ/мкл для кальцеина AM (Invitrogen, США), который окрашивает только жизнеспособные клетки и 2 нМ/мкл для этидия бромида (Sigma-Aldrich, США), который окрашивает только мёртвые клетки [5]. Пробы снова ставили в термостат при тех же условиях ещё на 30 мин (время, достаточное для окрашивания клеток). При разработке схемы эксперимента руководствовались учебным пособием Е. В. Митрошиной и соавт. [7].

Результаты оценивали методом флуоресцентной микроскопии инвертированным микроскопом EclipseTi-U (Nikon, Япония). Обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения EZ-C1 Free Viewer Ver 3.90

(Nikon). Осуществляли подсчёт количества живых и погибших клеток, рассчитывали индекс жизнеспособности (ИЖ) клеток по формуле:

$$\text{ИЖ} = \left(\frac{Z_{\text{живых клеток}} - Z_{\text{погибших клеток}}}{Z_{\text{живых клеток}}} \right) \cdot 100, \quad (1)$$

где ИЖ — индекс жизнеспособности (%), $Z_{\text{живых клеток}}$ — количество живых клеток в 10 полях зрения; $Z_{\text{погибших клеток}}$ — количество погибших клеток в 10 полях зрения.

По характеру изменения индекса жизнеспособности под влиянием препарата, вводимого *in vitro*, судили о наличии цитопротекторных свойств цитофлавина по разработанному нами способу [8]. Способ заключается в определении ИЖ клеток в лунках с оценкой динамики данного показателя после введения лекарственного препарата *in vitro*. В случае, если при добавлении в пробу лекарственного препарата в терапевтической концентрации ИЖ увеличивается, то это свидетельствует о наличии цитопротекторных свойств у данного лекарственного препарата. Снижение ИЖ после введения лекарственного препарата свидетельствует об отсутствии у последнего цитопротекторных свойств.

Всего было проанализировано 12000 клеток. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для показателей, имеющих распределение близкое к нормальному, в дальнейшем осуществляли расчет среднего арифметического значения, стандартного (среднеквадратического) отклонения и ошибки среднего, как отношения стандартного отклонения к квадратному корню из количества анализируемых значений. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

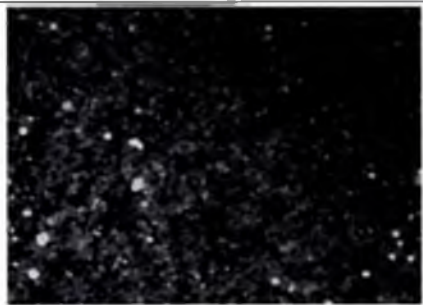
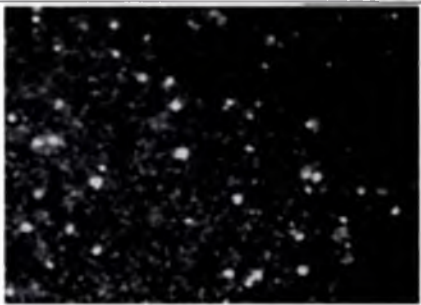

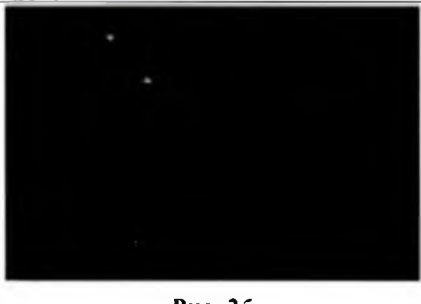
Для определения критериев прогнозирования цитопротекторного действия цитофлавина применяли статистический метод прогностического анализа Вальда.

Исследование проводили на базе лаборатории клеточных технологий НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1, а и б показаны микрофотографии живых и погибших клеток в полях зрения без внесения цитофлавина. ИЖ у пациентов с ИБС, в среднем по группе (без внесения цитофлавина), составил 41 %. На рис. 2, а и б показаны микрофотографии живых и погибших клеток в полях зрения лунок, куда вносили цитофлавин в терапевтической концентрации. ИЖ лейкоцитов у пациентов с ИБС, в среднем по группе, после внесения цитофлавина существенно не изменился и составил 40 %.

Более детальный анализ динамики ИЖ показал 2 варианта изменения жизнеспособности клеток под влиянием цитофлавина: у большинства (80 %) больных отмечено увеличение жизнеспособности лейкоци-

	Без цитофлавина	С цитофлавином (терапевтическая концентрация)
Свечение мембранных структур живых лейкоцитов (краситель — кальцеин АМ). Флуоресцентная микроскопия, ув. × 200	 Рис. 1а	 Рис. 1б
Свечение погибших лейкоцитов (краситель — этидия бромид). Флуоресцентная микроскопия, ув. × 200	 Рис. 1в	 Рис. 2б

тов в среднем на 60 % ($p < 0,001$) и у 20 % — тенденция к уменьшению данного показателя в среднем на 47 % ($p < 0,1$).

Для выяснения причин обнаруженного явления вариативности изменения жизнеспособности клеток после введения цитофлавина в пробы с лейкоцитарной суспензией пациентов с ИБС и определения прогностических критериев цитопротекторного эффекта данного препарата нами был проведен статистический прогностический анализ Вальда. Получили ряд наиболее значимых параметров исходного состояния больного, которые позволяют спрогнозировать реакцию клеток (лейкоцитов крови) пациента на введение цитофлавина (таблица).

По результатам нашего исследования цитопротекторная активность цитофлавина у пациентов с ИБС зависит от ряда параметров исходного состояния больного и проявляется при следующих условиях: первая степень сопутствующей артериальной гипертензии; нормальный (невысокий) уровень липидов в крови — общего холестерина в сыворотке крови (менее 3,4 ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (менее 1,8 ммоль/л) и липопротеидов высокой плотности (менее 1,2 ммоль/л), признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови более 110 Ед/л и МВ-фракции КФК более 15 Ед/л), нормальная функция печени (по уровню АЛТ менее 12,5 Ед/л), признаки нарушения функции почек (повышение уровня мочевины — более 8,3 ммоль/л и креатинина крови — более 115 мкмоль/л), сниженное содержание гемоглобина в

эритроцитах (менее 117 г/л) как косвенный признак гипоксии органов и тканей и состояние активации функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — появления базофилов более $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$).

Фенотипический профиль пациентов, у которых введение цитофлавина *in vitro* в терапевтической концентрации ассоциировалось со снижением жизнеспособности клеток, характеризуется: высокой степенью артериальной гипертензии, повышенным уровнем липидов крови, истощением функциональных резервов системы адаптации, нарушенной функцией печени при отсутствии признаков системной гипоксии, разрушения клеток сердца, скелетных мышц и почек.

Патогенетическим обоснованием правомочности полученных нами результатов и выводов являются следующие теоретические положения. Согласно официальной инструкции по медицинскому применению цитофлавин является комплексным препаратом метаболического ряда, который состоит из 4 компонентов — янтарной кислоты, инозина, рибофлавина и никотиламида [12]. Входящие в состав препарата компоненты потенцируют антигипоксическое действия сукцината. Так, рибофлавин повышает активность сукцинатдегидрогеназы, инозин увеличивает общее количество пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза АТФ и ГТФ. Судя по механизму действия основных компонентов цитофлавина, данный препарат способен активировать аэробный гликолиз, т.е. кислород-зависимый процесс энергообразования [6, 12]. Соответственно, очень важным условием проявления

положительных свойств цитофлавина является сохранность доставки кислорода к тканям, что может наблюдаться только на начальных этапах развития ИБС. Полученные нами данные о цитопротекторных свойствах цитофлавина у пациентов с нормальным уровнем липидов крови косвенно могут свидетельствовать о существовании такого условия, поскольку процесс атеросклероза, приводящий к сужению сосудов, ассоциируется с уровнем липидов в крови [17]. Наши данные об эффективности цитофлавина в начальной фазе активации функциональной системы адаптации также свидетельствуют о возможности использования этого лекарственного препарата исключительно на начальном этапе формирования ИБС [2]. Важной находкой можно считать обнаруженное нами явление проявления цитопротекторных свойств цитофлавина у пациентов с признаками системной гипоксемии, разрушения миоцитов скелетных мышц, сердца и почек. По всей видимости, здесь идёт речь о необходимости наличия индивидуальной фармакодинамической мишени для действия метаболически активного препарата. Известно, что именно в сердце, скелетных мышцах, почках и печени наблюдаются наиболее активные про-

цессы энергообразования [1]. Очевидно, имеет смысл восстанавливать энергетический обмен тогда, когда он исходно нарушен и ассоциируется с повреждением тканей. Наше исследование также показало важность сохранности функции печени для проявления цитопротекторных свойств цитофлавина, что, возможно, обусловлено особенностями биотрансформации этого препарата в печени.

Таким образом, показано, что препарат метаболического типа действия цитофлавин способен улучшать жизнеспособность клеток и проявлять цитопротекторный эффект у части больных ИБС при условии наличия индивидуальной фармакодинамической мишени в виде повреждения клеток скелетных мышц, сердца, почек и преимущественно на начальных этапах развития заболевания. Потенциальная возможность использования цитофлавина в комплексном лечении пациентов с ИБС нацеливает на расширение показаний к использованию данного лекарственного препарата.

ВЫВОДЫ

1. При введении цитофлавина в терапевтической концентрации в пробу с лейкоцитарной взвесью, полу-

Прогностическая модель проявления цитопротекторной активности цитофлавина у пациентов с ИБС (по данным тестирования препарата *in vitro*)

№ п/п	Признак	Диапазон	Прогностический коэффициент	Коэффициент информативности (частный)	Коэффициент информативности (общий)
1	Базофилы крови, $10^9/\text{л}$	< 0,1	- 1	0,10	0,80
		от 0,1	+ 7	0,70	
2	Степень артериальной гипертензии	1	+ 6	0,60	0,69
		2 или 3	- 1	0,09	
3	Содержание гемоглобина в эритроците, г/л	< 117	+ 4	0,97	2,03
		от 117	- 5	1,06	
4	Мочевина в крови, ммоль/л	≤ 8,3	- 2	0,18	0,48
		> 8,3	+ 3	0,30	
5	Креатинин крови, мкмоль/л	≤ 115	- 2	0,43	1,46
		> 115	+ 6	1,03	
6	Холестерин крови, ммоль/л	≤ 3,4	+ 11	3,91	5,91
		> 3,4	- 6	2,00	
7	Уровень липопротеидов низкой плотности в крови, ммоль/л	< 1,8	+ 5	1,40	2,70
		≥ 1,8	- 5	1,30	
8	Уровень липопротеидов высокой плотности в крови, ммоль/л	< 1,2	+ 4	0,74	1,62
		≥ 1,2	- 4	0,89	
9	Аланинаминотрансфераза, Ед/л	< 12,5	+ 12	3,64	5,06
		≥ 12,5	- 5	1,42	
10	Креатинфосфокиназа общая, Ед/л	< 110	- 4	1,34	4,34
		≥ 110	+ 10	2,99	
11	МВ фракция креатинфосфокиназы, Ед/л	< 15	- 1	0,04	0,09
		≥ 15	+ 1	0,05	

Примечание. Положительный прогностический коэффициент свидетельствует о прогнозировании проявления цитопротекторного свойства цитофлавина у пациента, отрицательный прогностический коэффициент свидетельствует о прогнозировании отсутствия проявления цитопротекторного эффекта цитофлавина.

ченной из крови пациентов с ИБС, наблюдалось два варианта изменения жизнеспособности клеток: у большинства (80 %) больных отмечено увеличение жизнеспособности лейкоцитов в среднем на 60 % ($p < 0,001$) и у 20 % — тенденция к уменьшению данного показателя в среднем на 47 % ($p < 0,1$).

2. Выявлен ряд условий исходного состояния пациента с ИБС для проявления цитопротекторной активности цитофлавина: первая степень сопутствующей артериальной гипертензии; нормальный (невысокий) уровень липидов в крови — общего холестерина в сыворотке крови (менее 3,4 ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (менее 1,8 ммоль/л) и липопротеидов высокой плотности (менее 1,2 ммоль/л), признаки разрушения миоцитов и кардиомиоцитов (увеличение уровня КФК общ. в крови более 110 Ед/л и МВ-фракции КФК более 15 Ед/л), нормальная функция печени (по уровню АЛТ менее 12,5 Ед/л), признаки нарушения функции почек (повышение уровня мочевины — более 8,3 ммоль/л и креатинина крови — более 115 мкмоль/л), сниженное содержание гемоглобина в эритроцитах (менее 117 г/л) как косвенный признак гипоксии органов и тканей и состояние активации функциональной адаптационной системы человека (по данным общего анализа крови — появления базофилов более $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$).

3. Фенотипический профиль пациентов, у которых введение цитофлавина *in vitro* в терапевтической концентрации ассоциировалось со снижением жизнеспособности клеток, характеризуется: высокой степенью артериальной гипертензии, повышенным уровнем липидов крови, истощением функциональных резервов системы адаптации, нарушенной функцией печени при отсутствии признаков системной гипоксии, разрушения клеток сердца, скелетных мышц и почек.

Благодарность

Автор выражает свою искреннюю благодарность директору НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» профессору, д.м.н. М. В. Покровскому и руководителю лаборатории клеточных технологий НИИ фармакологии живых систем доценту, к.б.н. С. В. Надеждину за предоставленную возможность выполнения исследования на базе указанной лаборатории. Автор также выражает свою признательность заведующему отделением кардиологии № 1 доценту, к.м.н. П. К. Алфёрову за оказанное содействие при наборе

клинического материала для исследования и доценту, к.т.н. В. В. Румбешту за помощь в статистической обработке данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер, *Клин. геронтол.*, 11, 3 – 10 (2008); УДК 612.013.1=612.67
2. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко, *Антистрессорные реакции и активационная терапия*, Москва (2015).
3. М. Г. Глезер, Ю. А. Карпов, Н. Б. Перепеч и др., *Атмосфера. Новости кардиологии*, 4, 21 – 26 (2019); doi: 10.24411 / 2076-4189-2019-12171
4. П. Р. Камчатнов, Б. А. Абуусева, М. А. Евзельман и др., *Доктор. Ру*, 161(6), 23 – 26 (2019); doi: 10.31550 / 1727-2378-2019-161-6-23-26
5. П. М. Ларионов, А. Н. Малов, М. М. Мандрик и др., *Журн. прикладной спектроскоп.*, 70(1), 38 – 42 (2003); doi: 10.1023 / A:1023212206592
6. Г. А. Ливанов, А. Т. Лоладзе, А. Н. Лодягин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 80(6), 30 – 33 (2017); doi: 10.30906 / 0869-2092-2017-80-6-30-33
7. Е. В. Митрошина, Т. А. Мищенко, М. В. Ведунова, *Определение жизнеспособности клеточных культур. Учебно-методическое пособие*, Нижний Новгород (2015).
8. М. В. Покровский, О. В. Ромашенко, С. В. Надеждин и др., *Способ определения цитопротекторного свойства у лекарственного препарата. Свидетельство о ноу-хау № 336 от 9.11.2020*, Белгород, НИУ «БелГУ».
9. О. В. Ромашенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 81(6), 14 – 19 (2018); doi: 10.30906 / 0869-2092-2018-81-6-14-19
10. О. В. Ромашенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 82(1), 16 – 21 (2019); doi: 10.30906 / 0869-2092-2019-82-1-16-21
11. О. В. Ромашенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 84(3), 17 – 21 (2021); doi: 10.30906 / 0869-2092-2021-84-3-17-21
12. Цитофлавин. Рег. Удостоверение № Р N003135 / 01-220319.
13. Л. Б. Узенбаева, А. Г. Кижина, В. А. Илюха и др., *Известия Российской Академии наук. Сер. биол.*, 46(4), 398 – 406 (2019); doi: 10.1134 / S0002332919030135
14. L. H. Brubaker, L. J. Essig, *Blood*, 50, 657 – 662 (1977); PMID: 901939
15. R. Ferrari, P. Camici, F. Crea, et al., *Nat. Rev. Cardiol.*, 15, 120 – 132 (2018); doi: 10.1038 / nrcardio.2017.131
16. W. Jin, G. Deng-Feng, W. Hao, et al., *PLOS ONE Dec 31*, 9(12), e116239 (2014); doi: 10.1371 / journal.pone.0116239. eCollection2014
17. J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, et al., *European Heart J.*, 41, 407 – 477 (2020); doi: 10.1093 / eurheartj / ehz425
18. S. K. Zyryanov, S. B. Fitilev, A. V. Vozzhaev, et al., *Research Results in Pharmacol.*, 6(3), 15 – 20 (2020); do: 10.3897 / rtrpharmacology.6.53615

Поступила 23.09.21

POSSIBILITY OF PERSONALIZED USE OF CYTOFLAVIN AS CYTOPROTECTIVE AGENT IN CORONARY HEART DISEASE

O. V. Romashchenko

Belgorod State National Research University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308017 Russia

Possibility of the personalized use of cytoflavin in patients with coronary heart disease (CHD) was studied based on the criteria for predicting the cytoprotective activity of this drug during *in vitro* testing of its effect on cell viability. We examined a group of 30 patients with CHD diagnosis, including stable angina pectoris of I-III functional classes with concomitant arterial hypertension (AH) and chronic heart failure. Patients underwent general and biochemical blood tests with determination of cholesterol profile, creatine phosphokinase (CPK) total and MF-fraction, and renal and hepatic complexes. To determine the cytoprotective activity of cytoflavin, blood leukocytes of patients were examined *in vitro* by fluorescence microscopy using Eclipse Ti-U inverted fluorescence microscope

(Nikon, Japan). Living and dead cells were determined by staining leukocytes with fluorescent dyes (Calcein AM, ethidium bromide) and the cell viability (IL) index was calculated. The data were statistically processed and the criteria for predicting the cytoprotective effect of cytoflavin were determined using the Wald's prognostic analysis. When cytoflavin was injected into a sample with a leukocyte suspension, two variants of changes in cell viability were observed: (i) in 80% of patients, the IL value increased (on the average, by 60%, $p < 0.001$) and (ii) in 20% of patients, the IL decreased (on the average, by 47%, $p < 0.1$). Conditions of the initial state of patients with CHD for the manifestation of cytoflavin cytoprotective activity were identified as follows: the first degree of concomitant arterial hypertension; normal (low) blood lipids with total serum cholesterol (less than 3.4 mmol/L, very low density lipoproteins (less than 1.8 mmol/L) and high density lipoproteins (less than 1.2 mmol/L), signs of destruction of myocytes and cardiomyocytes (increase in the level of total CPK in the blood more than 110 U/L and the CF fraction of CPK more than 15 U/L), normal liver function (by ALT level less than 12.5 U/L); signs of dysfunction (increase in the level of urea more than 8.3 mmol/L and blood kidney creatinine more than 115 $\mu\text{mol/L}$); reduced content of hemoglobin in erythrocytes (less than 117 g/L) as indirect signs of hypoxia in organs and tissues and the state of activation of the functional adaptive system of a patient (according to the general blood test, the appearance of basophils at counts above $0.1 \cdot 10^9$ /L). According to the results of *in vitro* study, cytoflavin exhibits cytoprotective activity by increasing cell viability in 80 % of CHD patients, provided there is an individual pharmacodynamic target for the action of this drug: signs of destruction of myocytes of skeletal muscles and heart, renal dysfunction, systemic hypoxia against the background of normal blood lipids, intact liver function, the first degree of arterial hypertension and the activation phase of the human functional adaptation system. These factors determine the possibility of personalized use of cytoflavin in CHD patients.

Keywords cytoflavin; leukocytes; viability; coronary heart disease; patients; microscopy; *in vitro* study; personalized pharmacotherapy.