

*На правах рукописи*

Барчуков Владимир Валерьевич

**ПОИСК КАРДИОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ ЛИНЕЙНЫХ  
И ЦИКЛИЧЕСКИХ АЛКОКСИФЕНИЛАЗААЛКАНОВ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных  
биомедицинских и фармацевтических технологий»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
заведующий лабораторией фармакологии кровообращения  
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских  
и фармацевтических технологий» **Крыжановский Сергей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет» **Покровский Михаил Владимирович**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова ЛФ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России **Теплова Наталья Вадимовна**

**Ведущая организация:** **ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов  
на заседании диссертационного совета 24.1.183.01 на базе ФГБНУ «ФИЦ оригинальных  
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» по адресу:  
125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учёной части ФГБНУ «ФИЦ оригинальных  
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» по адресу:  
125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8 и на сайте [www.academpharm.ru](http://www.academpharm.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета:  
доктор биологических наук,  
профессор РАН

**Колик Лариса Геннадьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

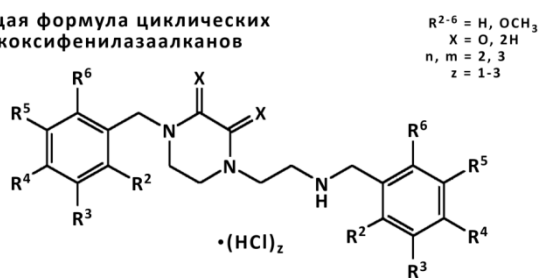
**Актуальность исследования.** Несмотря на успехи и достижения в области консервативного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), эти заболевания остаются самой распространённой причиной смерти как во всем мире (GBD 2017 Causes of Death Collaborators // *Lancet*. 2018. Vol.392, №10159. P.1736-1788.), так и в нашей стране (Самородская, И.В. // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т.28, №4. С.94-101), при этом ежегодный экономический ущерб Российской Федерации от ССЗ составляет 3,2% ВВП (Глуценко, В.А. // *Медицина и организация здравоохранения*. 2019. Т.4, №1. С.56-63). Естественно, что поиск и последующее внедрение в широкую клиническую практику отечественных инновационных кардиотропных лекарственных средств представляется актуальной задачей.

В течение последних десятилетий была доказана роль нарушения метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) в патогенезе ССЗ, которые в условиях дефицита кислорода инициируют развитие патологического метаболического ремоделирования миокарда, во многом связанного с накоплением в миокарде недоокисленных продуктов метаболизма СЖК (Bertero, E. // *Nature Reviews Cardiology*. 2018. Vol.15, №8. С.457-470., Gibb, A.A. // *Circulation Research*. 2018. Vol.123, №1 P.107-128., Gropler, R.J. // *Journal of Nuclear Medicine*. 2010. Vol.51, №Suppl.1. P.88S-101S). Исследования, посвящённые изучению патогенеза метаболического ремоделирования миокарда (Fragasso, G. // *Cardiac Failure Review*. 2016. Vol.2, №1. С.8-13., Loiacono, F. // *Recenti Progressi in Medicina*. 2014. Vol.105, №7-8. С.288-294), создали фундаментальную базу для поиска нового класса препаратов – миокардиальных цитопротекторов, в частности препаратов, подавляющих аномальный метаболизм СЖК (Стаценко, М.Е. // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87, № 12. – С. 101-106., Knight, C. // *The American Journal of Cardiology*. 1995. Т.76, № 6. P.4B-7B). Среди них наибольшую клиническую эффективность показали препараты триметазидин и ранолазин, механизм кардиопротективного действия которых связан с ингибированием  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, в силу чего эти препараты получили название «парциальные ингибиторы окисления жирных кислот» – p-FOX ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors) (Stanley, W.C. // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2002. Vol.11, №5. P.615-629., Pauly, D.F. // *Clinical Cardiology*. 2004. Vol.27, №8. P.439-441), однако, их практическое применение ограничено узким спектром их целевой активности. Поэтому поиск новых миокардиальных цитопротекторов, не только способных влиять на метаболизм энергетических субстратов, но и обладающих более широким спектром кардиопротективных эффектов, представляется востребованной практической задачей.

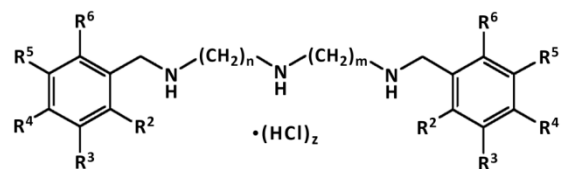
**Степень разработанности проблемы.** В 2004 году голландский физиолог Марк ван Билсен предложил термин «метаболическое ремоделирование миокарда», характеризующий метаболические сдвиги, происходящие в миокарде при хронической сердечной недостаточности, включая изменения функции митохондрий, приводящие к «заметному смещению предпочтения энергетических субстратов от СЖК в сторону глюкозы» (Bilsen, M. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol.1015, №1 P.238-249). Показано, что переключение энергетического обеспечения миокарда с  $\beta$ -окисления СЖК на окисление глюкозы в условиях кислород-дефицитных состояний является важным компенсаторным механизмом (Frank, A. // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2012. – Vol.16, №3. – P.123–132., Patterson, B. // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2009. – Vol.12, №4. – P.424–430). На этом принципе основан кардиопротективный эффект триметазида, р-FOX ингибитора, проявившего наибольшую клиническую эффективность. В основе механизма действия триметазида лежит способность ингибировать 4-ю стадию  $\beta$ -окисления СЖК (Fantini, E. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1994. Vol.26, №8. P.949-958). Клиническая эффективность триметазида при различных патологических состояниях (хроническая ИБС, ХСН, диабетическая кардиомиопатия и т.д.) доказана большим количеством плацебо контролируемых, рандомизированных исследований (Ferrari, R. // *Lancet*. 2020. Vol.396, №10254. P.830-838., Momen, A. // *Indian Heart Journal*. 2016. Vol.68, №6. P.809-815., Shaker, S. // *Medical Archives*. 2020. Vol.74, №3. P.199) и мета-анализов (Ajabnoor, A. // *PLoS ONE*. 2022. Vol.17, №2. P.e0263932., Zhao, C. // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol.22, №4. P.1451). Вместе с тем, триметазидин не обладает антиаритмической активностью, что ограничивает возможности его клинического применения. Другой ингибитор  $\beta$ -окисления СЖК, ранолазин, обладает антиаритмической активностью (Guerra, F. // *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol.227, P.284-291), тогда как антиишемическое действие препарата выражено слабо и согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии ранолазину присвоен класс IIa (уровень доказательности B) в качестве средства второго ряда для облегчения стенокардии и ишемии (2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *European Heart Journal*. 2013. Vol.34, №38. P.2949-3003). Таким образом, в настоящее время в клинике отсутствуют миокардиальные цитопротекторы, обладающие выраженной сочетанной антиишемической и антиаритмической активностью.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в течение ряда лет ведутся поиски оригинальных инновационных лекарственных средств для коррекции метаболического ремоделирования миокарда. В частности, проводятся исследования по поиску и изучению особенностей механизма действия в ряду линейных и циклических

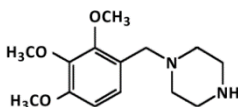
Общая формула циклических алкоксифенилазаалканов



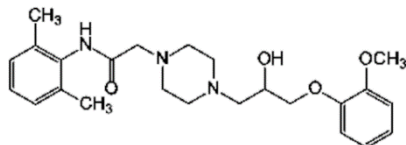
Общая формула линейных алкоксифенилазаалканов



Триметазидин



Ранолазин



$N^1$ -(2,3,4-триметоксибензил)- $N^2$ -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802)

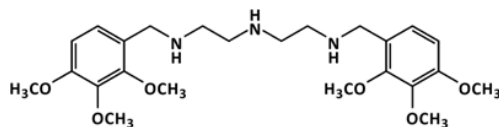


Рисунок 1 – Общие формулы линейных и циклических алкоксифенилазаалканов, структурные формулы соединения-лидера АЛМ-802, рFOX-ингибиторов триметазидаина и ранолазина

алкоксифенилазаалканов, имеющих общие фармакоформные элементы с триметазидаином и ранолазином (рисунок 1), то есть потенциально обладающими свойствами р-FOX ингибиторов.

**Цель исследования.** Скрининг кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов с целью выявления соединения-лидера и его дальнейшего доклинического фармакологического изучения.

**Задачи исследования.**

1. Скрининг кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов и выявление соединения-лидера.
2. Изучение взаимосвязи «структура - действие» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов.
3. Изучение зависимости «доза - эффект» соединения-лидера.
4. Сравнительное изучение целевой активности соединения-лидера и эталонных препаратов.
5. Изучение кардиопротективных эффектов соединения-лидера на моделях острой и хронической ишемии миокарда.
6. Изучение механизмов, лежащих в основе кардиотропной активности соединения-лидера, в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.
7. Изучение спектра фармакологической активности соединения-лидера.

**Научная новизна.** Впервые в ряду линейных алкоксифенилазаалканов выявлено соединение  $N^1$ -(2,3,4-триметоксибензил)- $N^2$ -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802), обладающее выраженной антиишемической и антиаритмической активностью, не уступающей таковой у эталонных препаратов. Впервые показано, что соединение АЛМ-802 обладает комплексным механизмом кардиопротективного

действия, включающим в себя блокаду трансмембранных потенциалзависимых Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналов, ингибирование рианодиновых рецепторов 2 типа (RyR2). Впервые изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802. Впервые показана способность соединения АЛМ-802 препятствовать формированию в ишемизированном миокарде очагов ранней аномальной деполяризации, а также улучшать течение ХСН. Впервые у соединения АЛМ-802 выявлена анксиолитическая, анальгетическая и актопротекторная активность.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установленные зависимости «структура – действие» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов применяются в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных кардиотропных соединений. Выявленные центральные эффекты дают предпосылки к дальнейшему изучению механизмов действия соединения АЛМ-802. Результаты систематического доклинического фармакологического изучения спектра и механизмов кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 могут составить основу досье для получения разрешения на проведение 1-ой фазы его клинических испытаний.

**Методология и методы исследования.** В настоящей работе использован комплекс методических приёмов, модельных экспериментов и фармакологическая методология, позволившая в полной мере решить поставленные перед исследователем задачи.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. В ряду производных линейных алкоксифенилтриазааланканов выявлено соединение-лидер АЛМ-802, обладающее выраженной антиишемической и антиаритмической активностью.
2. По спектру и интенсивности антиаритмической активности соединение АЛМ-802 превосходит эталонные препараты триметазидин и ранолазин.
3. Соединение АЛМ-802 проявляет выраженную антиишемическую активность у животных как с интактным, так и поврежденным сосудистым руслом и превосходит по этому виду активности эталонные препараты триметазидин и ранолазин.
4. В модельных экспериментах, воспроизводящих постинфарктную хроническую сердечную недостаточность (ХСН), соединение АЛМ-802 уменьшает степень патологического ремоделирования левого желудочка сердца, значимо увеличивает его инотропную функцию, восстанавливает сниженный в условиях патологии ХСН уровень экспрессии мРНК генов  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторов, также мРНК генов RyR2.
5. Согласно результатам электрофизиологических исследований, выполненных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, соединение АЛМ-802 блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналы, т.е. проявляет свойства антиаритмических

лекарственных средств I и III классов по классификации E.M. Vaughan Williams, а также препятствует формированию в ишемизированном миокарде очагов ранней аномальной деполяризации и тем самым снижает риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма.

6. Соединение АЛМ-802 контролирует внутриклеточный гомеостаз ионов  $\text{Ca}^{2+}$  посредством регуляции активности  $\text{RyR2}$  – рецепторных  $\text{Ca}^{2+}$  проводящих каналов, встроенных в мембрану саркоплазматического ретикулула.
7. Соединение АЛМ-802, помимо кардиопротективной, обладает широким спектром фармакологической активности, включающим в себя анксиолитическое, анальгетическое и актопротекторное действие.

**Степень достоверности.** Исследование выполнено на большом экспериментальном материале с использованием адекватных методических приёмов. Статистическая обработка полученных данных была проведена с привлечением соответствующих современных методов математической статистики. Выводы базируются на собственных экспериментальных данных и анализе литературы.

**Апробация результатов.** Материалы диссертационной работы были представлены на V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (14-18 мая 2018 года, г. Ярославль); всероссийской научной конференции молодых учёных «Достижения современной фармакологической науки» (08–10 ноября 2018 года, г. Рязань); VII Евразийском Конгрессе кардиологов (17-18 мая 2019 года, г. Ташкент), VI съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» (20-24 ноября 2023 года, МО п. Поведники). Диссертационная работа была апробирована на расширенном заседании лаборатории фармакологического скрининга, отдела химии лекарственных средств, отдела лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова 27.06.2023 года.

**Личный вклад автора** состоит в проведении экспериментов скрининга, изучения кардиотропных свойств и механизмов действия соединения АЛМ-802, систематизации и интерпретации результатов исследований, анализа литературных данных по теме диссертации, статистической обработке полученных результатов, написании статей и тезисов, представлении результатов на российских и международных съездах и конференциях. При включённом участии автора проведены электрофизиологические, молекулярные и поведенческие эксперименты.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 34 научных работы: 19 статей, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах,

рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; 11 тезисов в материалах научных съездов и конференций; 4 патента РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 170 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов, заключения и выводов. Содержит 27 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает 351 источник, из них 40 отечественных и 311 англоязычных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Препараты и вещества, использованные при проведении исследований.**

Субстанции: линейные и циклические производные алкоксифенилаалканов (АЛМ-802, АЛМ-803, АЛМ-811, АЛМ-812, АЛМ-815, ЛМ-821, АЛМ-832, АЛМ-833, АЛМ-835, АЛМ-836, ЛМ-263, АЛМ-838, АЛМ-839, АЛМ-840, АЛМ-841, АЛМ-842, АЛМ-843, АЛМ-844, АЛМ-845); ранолазина дигидрохлорид; аконитина гидрохлорид; бария хлорид; изопротеренол; метионин-DL. Лекарственные средства (формы для в/в введения): верапамил; прокаинамид; амиодарон; кальция хлорид; добутамин; цефазолин; натрия хлорид; вода. Средства для наркоза: кетамин; уретан; эфир; золетил. Прочее: спирт этиловый; крахмал; полисорбат-80; йод; формалин.

**Животные.** Опыты проводили на нелинейных белых крысах-самцах (n=1345), нелинейных белых мышах-самцах (n=768), мышах-самцах линий BALB/c (n=24) и C57Bl/6 (n=100), полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014. Животные содержались в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол №1 от 14 ноября 2016 г.).

**Исследования *in vitro*.** Молекулярные исследования методом ПЦР в реальном времени; метод patch-clamp в конфигурации whole cell; флуоресцентная микроскопия; измерение силы сокращений изолированной полоски миокарда.

**Исследования *in vivo*.** ЭКГ; прямое измерение артериального и венозного давления; трансторакальная ЭхоКГ; синхронная многоканальная кардиоэлектрохронотопография. При



изучении спектра фармакологической активности оценивали поведенческие реакции в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт», «горячая пластина» и «уксусные корчи». Актопротекторную активность изучали на тредбане. (Миронов А.Н. // Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.)

**Методы моделирования патологических состояний.** Скрининг и сравнительное изучение кардиопротективных свойств проводили на моделях токсических аритмий (аконитиновая, хлоридкальциевая и хлоридбариевая), реперфузионных аритмий (Миронов А.Н. // Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.) и субэндокардиальной ишемии (Yamamoto S., // Japanese Journal of Pharmacology. – 2000. – Vol. 84, № 2. – P. 196–205). При дальнейшем изучении соединения-лидера использовали модели, воспроизводящие патологические состояния: эндотелиальная дисфункция (Емельянов С.Г., патент RU2414755), острый инфаркт миокарда (Selye, H. // Angiology. – 1960. – Vol.11, P.398–407), хроническая постинфарктная сердечная недостаточность (Крыжановский С.А., патент RU2744681С1), алкогольная кардиомиопатия (Середенин С.Б., патент RU2646454С2).

**Статистическая обработка результатов.** Полученные в ходе экспериментов данные обрабатывались с помощью программных пакетов для статистического анализа: Microsoft Office Excel 2013, StatSoft Statistica 10, AnalystSoft BioStat 2009 и DoctorStat. Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий по Левену. Большинство выборок имели нормальное распределение и их дисперсии не различались. В этих случаях для анализа данных применяли однофакторный ANOVA (3 и более выборок) с дальнейшей обработкой с помощью критерия множественных сравнений по Ньюмену-Кейлсу или t-критерия Стьюдента выборок (2 выборки). Результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Если допущения применения указанных выше методов не соблюдались, а также при измерениях в порядковых шкалах, использовали непараметрический аналог ANOVA по Крускалу-Уоллису с дальнейшей обработкой с помощью критерия множественных сравнений по Данну. При сравнении зависимых выборок с исходным уровнем использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа по Фридману с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. Категориальные данные обрабатывали с помощью метода точной вероятности Фишера или критерия  $\chi^2$  с учётом множественности сравнений. Во всех случаях критический уровень значимости  $\alpha=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### LD<sub>50</sub> и скрининг кардиотропной активности ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов

Полученные результаты приведены в Таблице 1.

Таблица 1. LD<sub>50</sub> и скрининг кардиотропной активности ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов.

Шифр соединения	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Класс токсичности	Модели патологических состояний			
			аконитиновая аритм.	хлоридкальциевая аритм.	реперфузионные аритм.	субэндокардиальная иш.
Линейные алкоксифенилазаалканы						
АЛМ-802	118,8	IV	√	√	√	√
АЛМ-803	131,1	IV		√		
АЛМ-811	91,7	III			√	√
АЛМ-812	62,0	III		√	√	√
АЛМ-815	90,9	III				
АЛМ-821	138,3	IV			√	√
АЛМ-843	343,2	IV		√		
АЛМ-844	64,2	III	√	√		√
АЛМ-845	71,2	III	√			√
Циклические алкоксифенилазаалканы						
АЛМ-263	98,5	III	√			
АЛМ-832	161,2	IV				
АЛМ-833	226,3	IV				
АЛМ-835	494,9	IV				
АЛМ-836	188,8	IV				
АЛМ-838	278,8	IV				
АЛМ-839	745,7	IV	√			
АЛМ-840	192,3	IV	√			
АЛМ-841	33,8	III				
АЛМ-842	127,2	IV				
Примечание – √ – выявлена активность соединения.						

Как следует из полученных данных, изученные соединения относятся к III и IV классу токсичности. При анализе связи «структура-действие» было установлено, что 2,3,4-триметокси-замещенные соединения с линейным линкером обладают наиболее широким спектром кардиопротективного действия.

## Изучение доза-зависимых эффектов соединения-лидера

Полученные результаты приведены в Таблице 2.

По методу Литчфилда-Уилкоксона была рассчитана эффективная доза соединения АЛМ-802 (с 95% доверительными интервалами):

$ED_{16} = 0,125 (0,1-0,155)$  мг/кг,

$ED_{50} = 0,273 (0,168-0,441)$  мг/кг,

$ED_{84} = 0,593 (0,477-0,738)$  мг/кг

и его терапевтический индекс ( $TI = LD_{50} / ED_{50}$ ), который составил 435,2, что свидетельствует о том, что соединение АЛМ-802 имеет большую терапевтическую широту.

Таблица 2. Доза-зависимый эффект соединения АЛМ-802 на модели аконитиновой аритмии.

Группа	Доза, мг/кг, в/в	n	ПЭ	p*
Контроль для дозы 0,1; 0,25; 0,35; 0,5 мг/кг	---	6	6	---
АЛМ-802	0,1	6	6	>0,05
АЛМ-802	0,25	6	5	>0,05
АЛМ-802	0,35	6	3	>0,05
АЛМ-802	0,5	6	1	<b>0,03</b>
Контроль для дозы 1; 3; 5 мг/кг	---	7	7	---
АЛМ-802	1	6	1	<b>0,019</b>
АЛМ-802	3	6	1	<b>0,019</b>
АЛМ-802	5	6	1	<b>0,019</b>

Примечание – \* – по отношению к контролю (по Фишеру); ПЭ – кол-во крыс с политопной экстрасистолией.

## Изучение влияния соединения АЛМ-802 на структуру ЭКГ, артериальное и венозное давление

При изучении влияния соединения АЛМ-802 на структуру ЭКГ было показано, что соединение не вызывает существенных изменений, в том числе, коррегированного QT-интервала. Даже на фоне максимального урежения ЧСС, отмеченного через 5 минут после внутривенной инъекции, удлинение коррегированного QT-интервала не превышает 7%. Это позволяет сделать важное заключение о том, что по всей видимости, соединение АЛМ-802 не обладает проаритмической активностью.

При изучении влияния соединения АЛМ-802 на артериальное и венозное давление было показано, что регистрируемые показатели меняются в минимальной степени и только сразу после инъекции, а к 10 минуте возвращаются к исходному уровню. То есть можно говорить о том, что изучаемое соединение АЛМ-802 гемодинамически нейтрально.

## Сравнительное изучение антиаритмической активности соединения АЛМ-802 и эталонных препаратов

Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительное изучение антиаритмической активности соединения АЛМ-802 и препаратов сравнения.

Шифр соединения	Доза, мг/кг, в/в	Модели аритмий			
		аконитиновая аритм.	хлоридкальциевая аритм.	хлоридбариевая аритм.	реперфузионные аритм.
АЛМ-802	2	✓	✓	✓	✓
Триметазидин	30	—	—		—
Ранолазин	10	—	—		✓
Прокаинамид	20	✓			✓
Верапамил	1		✓		✓
Амиодарон	10			—	

Примечание – ✓ – выявлена активность; — – отсутствует активность. рFOX-ингибиторы (триметазидин и ранолазин), хоть и не являются классическими препаратами сравнения на данных моделях, но были включены в исследования, поскольку имеют общие с изучаемым соединением фармакоформные элементы и представляют собой структурные аналоги соединения АЛМ-802.

Как следует из полученных данных, соединение АЛМ-802 по своей антиаритмической активности на модели аконитиновой аритмии сопоставимо с эталонным для этой модели лекарственным препаратом прокаинамидом, на модели хлоридкальциевой аритмии – верапамиллом, на модели хлоридбариевой аритмии – превосходит амиодарон, а на реперфузионной аритмии – сопоставимо с рFOX-ингибитором ранолазином и антиаритмиками прокаинамидом и верапамиллом. Исходя из результатов сравнительного изучения антиаритмической активности можно заключить, что соединение АЛМ-802 обладает свойствами антиаритмиков I, III и IV классов по классификации E.M. Vaughan-Williams.

### **Сравнительное изучение антиишемической активности соединения АЛМ-802 и эталонных препаратов на модели субэндокардиальной ишемии, вызванной неселективным $\beta_{1,2}$ -адреномиметиком изопротеренолом, у крыс с интактным сосудистым руслом и у крыс с повреждённым сосудистым руслом**

У животных с интактным сосудистым руслом, в условиях настоящей модели, статистически значимую антиишемическую активность проявляют как препараты сравнения, так и соединение АЛМ-802, которое по своей активности сопоставимо с верапамиллом, эталонным для этой модели (см. таблица 4).

У животных с повреждённым сосудистым руслом (эндотелиальная дисфункция), также как и у крыс с интактным сосудистым руслом, соединение АЛМ-802 препятствует депрессии сегмента ST на ЭКГ на  $\approx 80\%$  по сравнению с контролем ( $p=0,002$ ), тогда как триметазидин и ранолазин этих в условиях не проявляют антиишемической активности (таблица 4). Таким образом, полученные результаты, свидетельствуют о том, что соединение АЛМ-802, в сравнении с триметазидином и ранолазином, имеет больший антиишемический потенциал.

Таблица 4. Влияние соединения АЛМ-802 и препаратов сравнения на депрессию сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ, вызванную изопротеренолом (20 мкг/кг/мин в течение 5 мин, в/в) у крыс с интактным сосудистым руслом и у крыс с эндотелиальной дисфункцией.

Группа	Доза, мг/кг, в/в	Крысы с интактным сосудистым руслом			Крысы с эндотелиальной дисфункцией		
		n	dST 5', мВ*	p	n	dST 5', мВ*	p
Контроль	---	12	-0,16±0,02	---	8	-0,28±0,03	<0,001 <sup>×</sup>
АЛМ-802	2	7	-0,02±0,01	<0,001 <sup>#</sup>	8	-0,06±0,02	0,002 <sup>†</sup>
Триметазидин	30	8	-0,07±0,02	0,019 <sup>#</sup>	8	-0,24±0,04	>0,05 <sup>†</sup>
Ранолазин	10	8	-0,09±0,02	0,022 <sup>#</sup>	5	-0,33±0,07	>0,05 <sup>†</sup>
Верапамил	1	8	-0,03±0,01	<0,001 <sup>#</sup>	н/о		

Примечание – dST 5' – депрессия сегмента ST через 5 минут инфузии изопротеренола; \* – показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; # – по отношению к соответствующей контрольной группе (однофакторный дисперсионный анализ с дальнейшей обработкой по Даннету); † – по отношению к соответствующей контрольной группе (двухфакторный дисперсионный анализ с дальнейшей обработкой по Ньюмену-Кейлсу), × – по отношению к контрольной группе с интактным сосудистым руслом.

### Изучение влияния соединения АЛМ-802 на вызванные потенциалы действия

Эксперименты с использованием patch-clamp и флуоресцентной микроскопии выполнены совместно с заведующим лаборатории внутриклеточной сигнализации ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук» (ИБК РАН) д.б.н. В.П. Зинченко.

Методом patch clamp в конфигурации whole cell, на культуре клеток гиппокампа крыс, показано, что в присутствии 69,8 μM АЛМ-802 (эквивалентно 2 мг/кг, в/в) происходит уменьшение амплитуды и частоты генерации потенциалов действия (рисунок 2), что может говорить об ингибировании

трансмембранных потенциалзависимых Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналов. При этом выявлено, что соединение АЛМ-802 не вызывает изменения активности трансмембранных потенциалзависимых Ca<sup>2+</sup> каналов, в том числе при двух- и трёхкратном увеличении его концентрации.

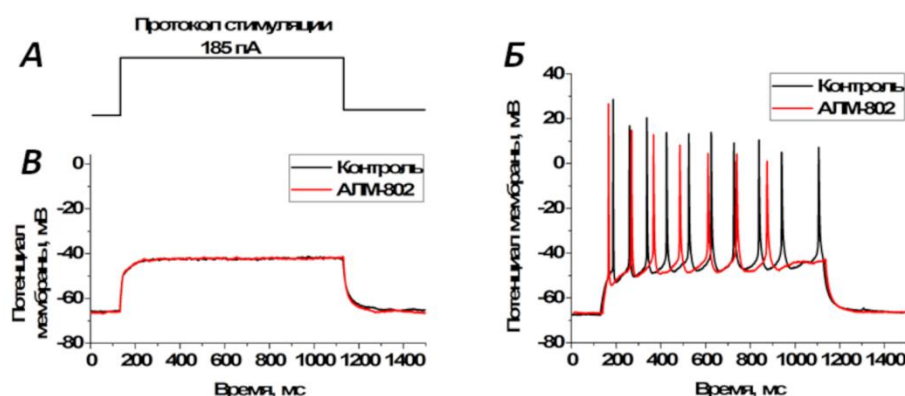


Рисунок 2 – Действие соединения АЛМ-802 на вызванные потенциалы действия

Примечание – А – Протокол стимуляции током. Б – Генерация вызванных потенциалов действия в контроле (чёрная линия) и в присутствии 69,8 μM АЛМ-802 (красная линия). В – Ступенька потенциала мембраны (без генерации потенциалов действия, заингибированы Na<sup>+</sup>-каналы), возникающая за счёт активации трансмембранных потенциал-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов, в контроле (чёрная линия) и в присутствии 69,8 μM АЛМ-802 (красная линия).

### Изучение доза-зависимых эффектов соединения АЛМ-802 методом patch-clamp

При изучении взаимосвязи концентрация - эффект соединения АЛМ-802 на трансмембранные  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -токи было показано, что для  $\text{Na}^+$ -каналов концентрация полумаксимального ингибирования составила  $\text{IC}_{50} = 94 \pm 4 \mu\text{M}$ , а для  $\text{K}^+$ -каналов  $\text{IC}_{50} = 67 \pm 3 \mu\text{M}$  (рисунок 3), т.е. соединение АЛМ-802 имеет большее сродство к трансмембранным потенциал-зависимым  $\text{K}^+$ -каналам.

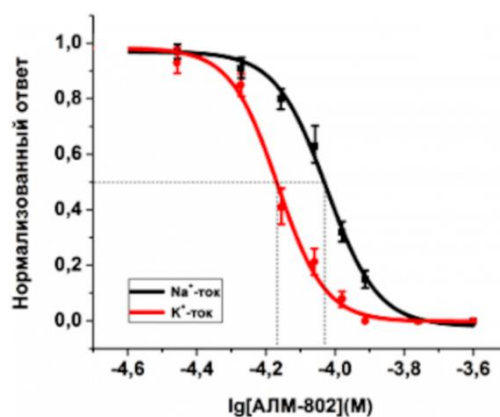


Рисунок 3 – Ингибирование соединением АЛМ-802 трансмембранных  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -токов (чёрная и красная линия, соответственно).

Примечание – Кривые концентрация - эффект представлены в полулогарифмическом масштабе, где амплитуда ответа в контроле принята за 1, а каждая точка является средним значением по результатам 3 экспериментов.

### Изучение влияния соединения АЛМ-802 на повышение внутриклеточной концентрации ионов $\text{Ca}^{2+}$ , вызванное деполяризацией

При флуоресцентной микроскопии показано, что добавление в среду 35 мМ КСl проводит к сильной деполяризации всех клеток, при этом в их цитозоле повышается концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Соединение АЛМ-802 (69,8  $\mu\text{M}$ ) в существенной мере препятствует увеличению амплитуды кальциевого ответа, вызванного добавлением в среду КСl (рисунок 4). Учитывая, что соединение АЛМ-802 не влияет на активность медленных трансмембранных потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (см. стр.13), можно было полагать, что оно блокирует выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из депо эндоплазматического ретикулума.

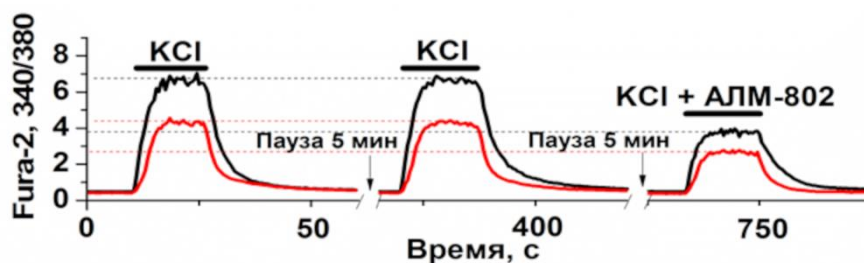


Рисунок 4 – Влияние АЛМ-802 на повышение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , вызванное деполяризацией 35 мМ КСl в быстро (чёрная линия) и медленно (красная линия) отвечающих нейронах

Примечание – Пример записей ответа быстро отвечающего (чёрная линия) и медленно отвечающего (красная линия) нейрона на добавку 35 мМ КСl. В контроле при повторных добавках с паузой в 5 минут амплитуда  $\text{Ca}^{2+}$  ответа не меняется. Третья добавка КСl в присутствии 69,8  $\mu\text{M}$  АЛМ-802. Показано заметное снижение амплитуды  $\text{Ca}^{2+}$ -ответа.

## Изучение влияния соединения АЛМ-802 на рианодиновые рецепторы

Известно, что во время деполяризации кардиомиоцитов из цистерн саркоплазматического ретикулаума (СПР) происходит выброс в цитозоль ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , обеспечивающих инотропный ответ клетки. В этом выбросе участвуют рианодиновые рецепторные  $\text{Ca}^{2+}$  каналы (RyR2), встроенные в мембрану СПР и регулирующие выброс ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

В эксперименте показано, что агонист RyRs кофеин вызывает увеличение силы сокращения изолированной полоски миокарда ( $0,239 \pm 0,039$  В,  $p < 0,05$  по отношению к фоновому уровню  $0,117 \pm 0,018$  В; рисунок 5). Соединение АЛМ-802 ( $10^{-5}$  М) полностью блокирует положительный инотропный ответ полоски миокарда на кофеин (таблица 5 и рисунок 5). Этот эффект, в сочетании с данными, полученными при флуоресцентной микроскопии, позволяет заключить, что соединению АЛМ-802 присущи свойства антагониста RyRs.

Таблица 4.11 – Влияние соединения АЛМ-802 ( $10^{-5}$  М) на изменение силы сокращений (В) полоски миокарда правого предсердия крысы, вызываемой кофеином ( $5 \times 10^{-5}$  М) ( $n=6$ ).

Условия опыта	Сила сокращений полоски миокарда, В	p*
Исходный уровень	$0,117 \pm 0,018$	---
Кофеин	$0,239 \pm 0,039$	<b>0,0006</b>
Исходный уровень	$0,132 \pm 0,040$	---
АЛМ-802	$0,049 \pm 0,012$	<b>0,0160</b>
АЛМ-802 + Кофеин	$0,024 \pm 0,006$	<b>0,0050</b>

Примечание – Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки. \* – по отношению к соответствующему исходному уровню (дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой по Дункану).

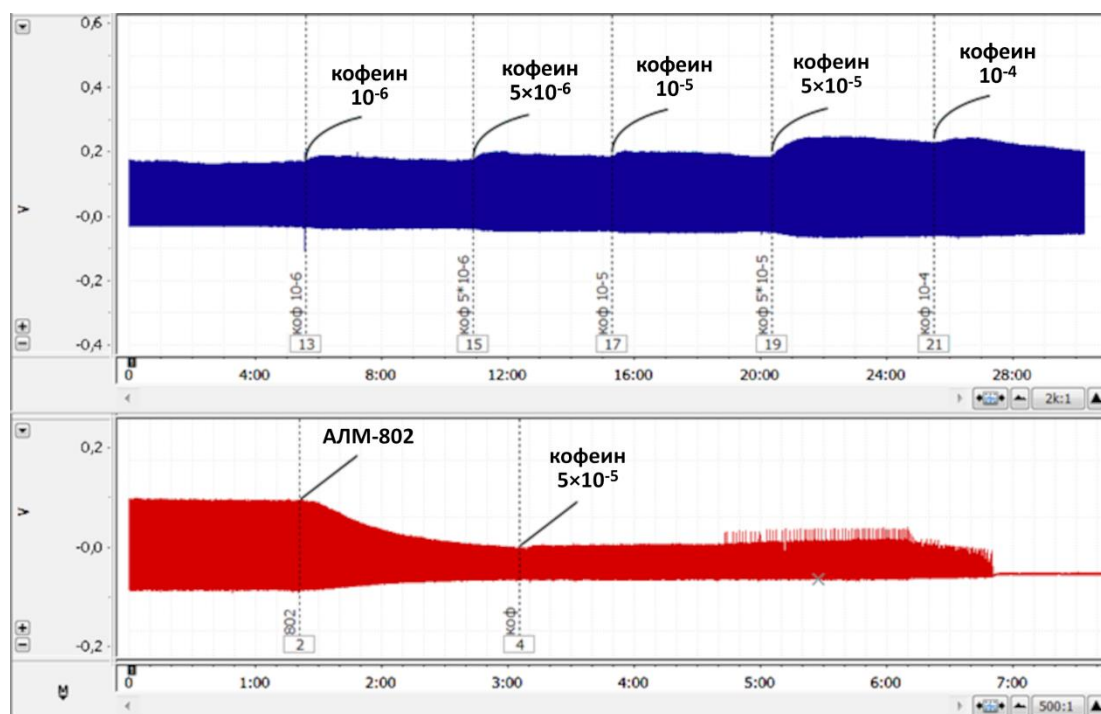


Рисунок 5 – Подавление соединением АЛМ-802 ( $10^{-5}$  М) положительного инотропного ответа изолированной полоски миокарда, вызванного агонистом RyRs кофеином ( $5 \times 10^{-5}$  М)

Примечание – Примеры записи. Титрование концентрации кофеина (синий график) и подавление соединением АЛМ-802 инотропного действия кофеина (красный график). Ось абсцисс – время в минутах, ось ординат – показания измометрического датчика силы в вольтах.

## Изучение влияния соединения АЛМ-802 на деполяризацию предсердий и желудочков сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда

Данная серия экспериментов выполнена совместно с заведующим отделом сравнительной кардиологии ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», к.б.н., Смирновой С.Л.

Методом многоканальной синхронной кардиоэлектрохронотопографии были определены последовательности деполяризации миокарда крыс с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В группе ложнооперированных животных выявлена нормальная последовательность деполяризации предсердий, тогда как в группе с ОИМ общая длительность деполяризации эпикарда предсердий динамически уменьшалась, а начиная с 10-ой минуты ишемии на эпикарде обоих предсердий начинали формироваться дополнительные зоны ранней деполяризации. В группе ОИМ + АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в) наблюдалось равномерное распространение волны деполяризации предсердий без дополнительных очагов возбуждения (рисунок 6). Таким образом, в условиях настоящего эксперимента соединение АЛМ-802 проявляет антиаритмическую активность, которая обусловлена его способностью препятствовать формированию в миокарде очагов ранней аномальной деполяризации и удлинять время деполяризации левого желудочка и, как следствие этого, препятствовать возникновению угрожающих жизни эпизодов фибрилляции желудочков сердца.

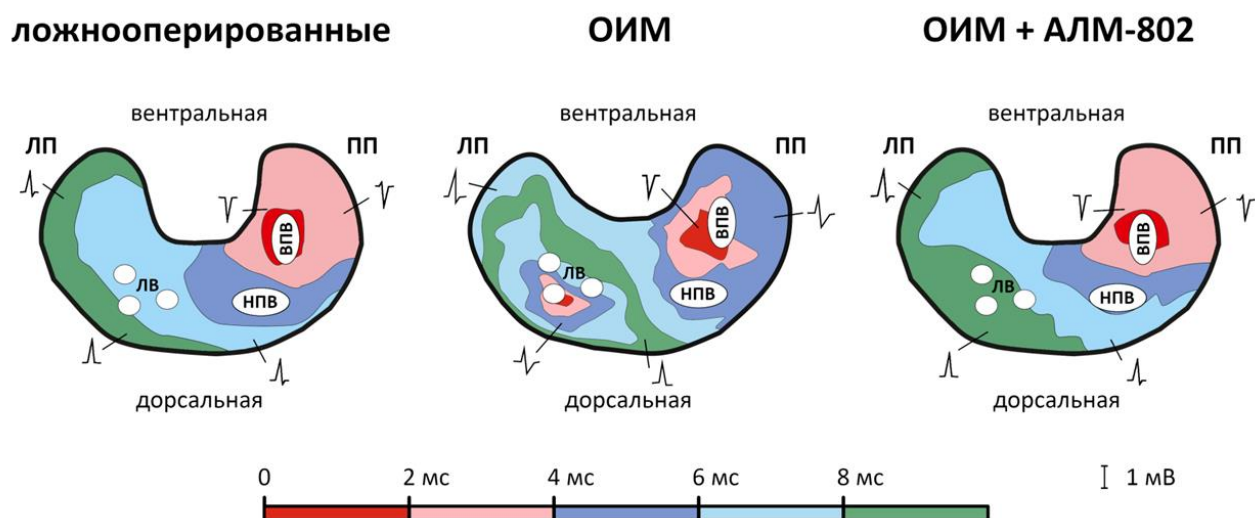


Рисунок 6 – Хронотопографическая карта последовательностей деполяризации эпикарда предсердий у ложнооперированных крыс, крыс с острым инфарктом миокарда и у крыс с острым инфарктом миокарда на фоне соединения АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в)



## Изучение влияния соединения АЛМ-802 на инотропную функцию сердца на трансляционной модели хронической постинфарктной сердечной недостаточности

Как следует из результатов, полученных при ЭхоКГ, у животных с экспериментальным передним трансмуральным инфарктом миокарда к 90-му дню наблюдения развивается ХСН (Крыжановский С.А., патент RU2744681C1). Так, у них, по сравнению с ложнооперированными животными, более чем на 70% увеличился КСР левого желудочка (соответственно  $4,35 \pm 0,36$  мм и  $2,42 \pm 0,08$  мм;  $p = 0,0002$ ), а КДР – на 30% (соответственно  $5,78 \pm 0,37$  мм и  $4,46 \pm 0,07$  мм;  $p = 0,0002$ ). Увеличение полости левого желудочка происходило на фоне снижения (более чем на 30%) его сократительной способности (соответственно  $55,5 \pm 3,2$  % и  $82,7 \pm 0,9$  %;  $p < 0,0001$ ).

За период с 90 по 118 день после перевязки коронарной артерии у контрольных животных отмечено дальнейшее прогрессирование ХСН. Так, например, КСР увеличился ещё на 0,09 мм, а ФВ снизилась почти на 3% (рисунок 7). В то же время у животных, получавших

соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в), наблюдалась обратная динамика, отмечена отчётливая тенденция к уменьшению размеров полости левого желудочка и значимое увеличение его инотропной функции (рисунок 7), что позволяет говорить о том, что на фоне терапии соединением АЛМ-802 снижается тяжесть течения ХСН.

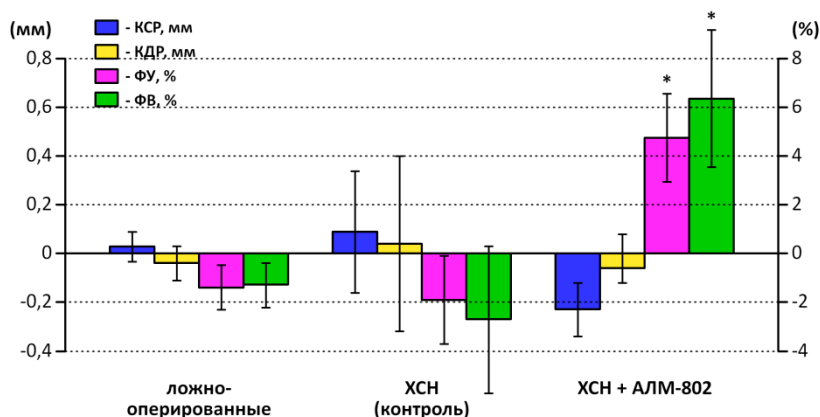


Рисунок 7 – Влияние соединения АЛМ-802 (2 мг/кг/сут) на изменение ЭхоКГ показателей у крыс с хронической сердечной недостаточностью, с 90 по 118 сутки после перевязки коронарной артерии

Примечание – Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки. \* –  $p < 0,05$  по отношению к «ХСН (контроль)» (однофакторный дисперсионный анализ с дальнейшей обработкой по Даннету).

## Изучение молекулярных механизмов лежащих в основе кардиопротективной активности соединения АЛМ-802

Данная серия экспериментов выполнена совместно с заведующим лабораторией хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» д.б.н. Кожевниковой Л.М.

Молекулярные исследования проводили методом ПЦР в реальном времени. Полученные в этой серии экспериментов данные (рисунок 8) свидетельствуют о том, что курсовая терапия соединением АЛМ-802 (2 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) у животных со

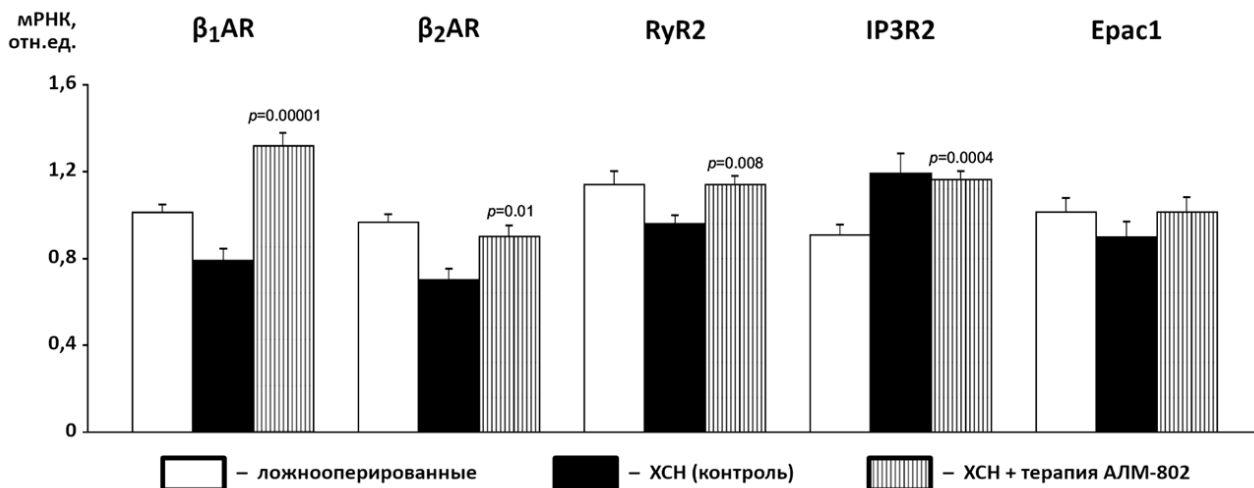


Рисунок 8 – Влияние АЛМ-802 на экспрессию мРНК генов  $\beta_1AR$ ,  $\beta_2AR$ , RyR2, IP3R2 и Ерас1 в миокарде левого желудочка крыс со сформировавшийся ХСН

Примечание – p – статистически значимые отличия от контрольной группы ХСН (по Стьюденту).

сформировавшейся ХСН приводит к восстановлению экспрессии мРНК генов  $\beta_1AR$ ,  $\beta_2AR$ , RyR2 и снижению гиперэкспрессии мРНК генов для IP3R2. Т.е. происходит восстановление пула  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов и связанных с ними внутриклеточных рецепторных каналов и регуляторных белков (RyR2, IP3R2 и Ерас1), что создаёт предпосылку к восстановлению гомеостаза  $Ca^{2+}$  и уменьшению степени ремоделирования левого желудочка сердца и, как следствие этого, минимизирует риск нарушений сердечного ритма и снижает тяжесть течения ХСН.

### Изучение спектра фармакологической активности соединения АЛМ-802

Эксперименты по изучению анксиолитической и анальгетической активности выполнены совместно с заведующим лабораторией фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова» д.б.н., проф. РАН Колик Л.Г. Соединение АЛМ-802, как и препарат сравнения рFOX-ингибитор – триметазидин, проявило анксиолитическую и анальгетическую активность, превосходя эффекты препарата сравнения.

В экспериментах на тредбане соединение АЛМ-802 улучшало восстановление и выносливость после острого утомления, тогда как триметазидин актопротекторной активности не проявил.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате скрининга кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов выявлено соединение – лидер  $N^1$ -(2,3,4-триметоксибензил)- $N^2$ -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино)этил]-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802), которое эффективно препятствует развитию нарушений сердечного ритма на моделях аконитиновой,

хлоридкальциевой, хлоридбариевой и реперфузионных аритмий и уменьшает проявление ишемии на модели субэндокардиальной ишемии.

При изучении зависимости «доза-эффект» соединения АЛМ-802 при внутривенном введении на модели аконитиновой аритмии определена эффективная доза и терапевтический индекс, которые свидетельствуют о низкой токсичности и большой терапевтической широте соединения. Методом patch-clamp определены концентрации полумаксимального ингибирования для  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -каналов, что говорит о большем сродстве соединения АЛМ-802 с  $\text{K}^+$ -каналами.

Целевая активность соединения АЛМ-802 на моделях токсических и реперфузионных аритмий, а также субэндокардиальной ишемии, как минимум, не уступает таковой у эталонных препаратов сравнения и превосходит таковую у рFOX-ингибиторов (триметазидин и ранолазин).

При изучении механизмов, лежащих в основе кардиотропной активности, в экспериментах *in vitro* было показано, что соединение АЛМ-802 ингибирует трансмембранные потенциалзависимые ионные  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -каналы и не влияет на активность медленных трансмембранных потенциалзависимых ионных  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, а также полностью блокирует положительный инотропный ответ изолированной полоски миокарда на агонист  $\text{RyR}$ , кофеин. Учитывая это, а также данные скрининга, можно заключить, что соединение АЛМ-802 сочетает в себе свойства антиаритмических лекарственных средств IA, IC и III классов по классификации E.M. Vaughan-Williams, а также свойства антагониста  $\text{RyR2}$ .

При изучении кардиопротективных эффектов соединения АЛМ-802 на модели ОИМ показано, что соединение АЛМ-802 препятствует формированию дополнительных патологических очагов ранней аномальной деполяризации и удлиняет время деполяризации и, как следствие, препятствует возникновению жизнеугрожающих аритмий. На трансляционной модели постинфарктной ХСН курсовая терапия соединением АЛМ-802 способствует обратному ремоделированию левого желудочка сердца в сочетании со статистически значимым увеличением его инотропной функции; восстанавливает уровни экспрессии мРНК генов для  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов и для  $\text{RyR2}$  и снижает аномальную экспрессию мРНК генов для  $\text{IP3R2}$ .

Таким образом, кроме регуляции функциональной активности  $\text{RyR2}$ , восстановление на мембране кардиомиоцитов пулов  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов можно рассматривать как важный механизм, лежащий в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802, способствующий не только восстановлению сократительной функции кардиомиоцитов, но и активации сигнальных каскадов, ответственных за их выживание.

При изучении спектра фармакологической активности соединения АЛМ-802 показано, что, помимо кардиопротективной активности, соединение обладает анксиолитическим, анальгетическим и актопротекторным действием.

## ВЫВОДЫ

1. В результате скрининга кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов выявлено соединение-лидер – N<sup>1</sup>-(2,3,4-триметоксибензил)-N<sup>2</sup>-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802).
2. На моделях аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой и реперфузионных аритмий соединение АЛМ-802 (1-2 мг/кг, в/в) проявляет выраженную антиаритмическую активность, по которой не уступает эталонным препаратам (прокаинамид 20 мг/кг, в/в, верапамил 1 мг/кг, в/в и амиодарон 10 мг/кг, в/в).
3. На модели субэндокардиальной аритмии соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в) проявляет выраженную антиишемическую активность, по которой не уступает эталонному препарату верапамил (1 мг/кг, в/в) и превосходит рFOX-ингибиторы триметазидин (30 мг/кг, в/в) и ранолазин (10 мг/кг, в/в).
4. На трансляционной модели постинфарктной сердечной недостаточности курсовая терапия соединением АЛМ-802 (2 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) в значительной мере восстанавливает инотропную функцию левого желудочка сердца и уменьшает его размеры.
5. В экспериментах *in vitro* показано, что соединение АЛМ-802 блокирует трансмембранные потенциалзависимые ионные Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналы, а также RyR2.
6. Молекулярные исследования механизмов кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 показали, что в результате курсовой терапии соединением (2 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) на мембране кардиомиоцитов восстанавливается уровень экспрессии генов для  $\beta_1$ -ARs и  $\beta_2$ -ARs, а в цитозоле кардиомиоцитов – уровень экспрессии генов для IP3R2 и RyR2.
7. При изучении спектра фармакологической активности соединения АЛМ-802 показано, что помимо кардиопротективной активности соединение обладает анксиолитическим, анальгетическим и актопротекторным действием.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Установленные зависимости «структура – действие» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов возможно использовать для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных кардиотропных соединений.

Результаты систематического доклинического фармакологического изучения спектра и механизмов кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 могут составить основу досье на получение разрешения на проведения 1-ой фазы его клинических испытаний.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Барчуков, В.В. Противоишемическая активность триамина АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции [Текст] / В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, А.М. Лихошерстов, Вититнова М.Б., Г.В. Мокров, Т.А. Гудашева, С.А. Крыжановский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 4. – С. 443-446.
2. Крыжановский, С.А. Хроническая сердечная недостаточность: Трансляционная модель [Текст] / С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, Е.О. Ионова, В.В. Барчуков, И.А. Мирошкина, А.В. Сорокина, Л.М. Кожевникова, А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 5. – С. 655-660.
3. Мокров, Г.В. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 16-23.
4. Мокров, Г.В. Синтез и кардиотропная активность циклических метоксифенилтриазаалканов [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, Вититнова М.Б., А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 7. – С. 7-12.
5. Мокров, Г.В. Синтез и кардиотропная активность 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 9. – С. 9-14.
6. Мокров, Г.В. Влияние строения ароматических групп алкоксифенилтриазаалканов на их кардиотропную активность [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, А.С. Пантилеев, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 4. – С. 3-9.
7. Кожевникова, Л.М. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 [Текст] / Л.М. Кожевникова, В.В. Барчуков, Н.П. Семенова, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 9. – С. 301-305.
8. Колик, Л.Г. Экспериментальная оценка анксиолитических и анальгетических свойств нового производного линейных метоксифенилтриазаалканов с кардиотропной активностью [Текст] / Л.Г. Колик, А.В. Надорова, И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, Т.А. Гудашева, С.А. Крыжановский, А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 12. – С. 752-758.
9. Барчуков, В.В. Выбор тактики экспериментальной терапии хронической сердечной недостаточности соединением АЛМ-802 [Текст] / В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.О. Ефимова, А.М. Лихошерстов, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 12. – С. 764-767.
10. Мокров, Г.В. Синтез и кардиотропная активность бис-(2,3,4-триметоксибензил)-алкандиаминов [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, Е.И. Барчукова, В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 19-24.
11. Цорин, И.Б. Механизмы антиаритмического действия соединения АЛМ-802 [Текст] / И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, В.П. Зинченко, В.В. Барчуков, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 8. – С. 179-183.

12. Барчуков, В.В. Исследование антиаритмической активности линейных алкоксифенилаалканов на модели реперфузионных аритмий у крыс [Текст] / В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, Г.В. Мокров // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 2. – С. 20-28.
13. Барчуков, В.В. Особенности антиаритмического действия соединения АЛМ-802 [Текст] / В.В. Барчуков, В.П. Зинченко, И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 3. – С. 56-67.

#### **Статьи в рецензируемых научных журналах входящих в РИНЦ**

1. Крыжановский, С.А. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс [Текст] / С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин, Е.О. Ионова, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, В.В. Барчуков, И.А. Мирошкина, А.В. Сорокина, Л.М. Кожевникова, А.Д. Дурнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 136-148.
2. Кожевникова, Л.М. Оценка экспрессии генов рецепторных и регуляторных белков в миокарде крыс с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Л.М. Кожевникова, И.Б. Цорин, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, В.В. Барчуков, И.А. Мирошкина, С.А. Крыжановский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 4. – С. 28-35.
3. Мокров, Г.В. Исследование влияния положения метокси-группы на кардиотропную активность соединения АЛМ-802 [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 1. – С. 6-11.
4. Барчуков, В.В. Сравнительное изучение антиишемической активности триметазида и соединения АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции [Текст] / В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, А.М. Лихошерстов, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 23-27.
5. Мокров, Г.В. Исследование кардиотропной активности орто-алкокси аналогов соединения АЛМ-802 [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 4. – С. 18-23.
6. Цорин, И.Б. Кардиопротекторные эффекты соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии [Текст] / И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, М.Б. Вититнова, А.М. Лихошерстов, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2021. – № 1. – С. 18-22.

#### **Тезисы докладов в материалах научных съездов и конференций**

1. Барчуков, В.В. Изучение противоишемической активности представителя ряда  $\alpha,\omega$ -диарилметильных производных бис-( $\omega$ -аминоалкил)аминов - соединения АЛМ-802 на модели острой эндокардиальной ишемии миокарда у крыс с эндотелиальной дисфункцией [Текст] / В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, Л.К. Шигабудинова, С.А. Крыжановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 23.
2. Крыжановский, С.А. Трансляционная модель сердечной недостаточности [Текст] / С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, Е.О. Ионова, В.В. Барчуков, И.А. Мирошкина, А.Д. Дурнев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 128.
3. Мокров, Г.В. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриаалканов [Текст] / Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин,

М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 162-163.

4. Барчуков, В.В. Изучение противоишемического действия производного триамина – соединения АЛМ-802 и препарата ранолазина на модели острой эндотелиальной дисфункции миокарда у крыс с эндотелиальной дисфункцией [Текст] / Барчуков В.В. // Материалы Всероссийской научной конференции молодых учёных, посвящённой 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Достижения современной фармакологической науки", Рязань, 08-10 ноября 2018 года / Под ред. Е.Н. Якушевой. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2018. – С. 18-19.
5. Барчуков, В.В. Альфа, омега-диарилметильные производные бис-(омега-аминоалкил) аминов – новый класс кардиопротективных лекарственных средств [Текст] / В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, А.М. Лихошерстов, Г.В. Мокров, В.Н. Столярук, Е.О. Ионова, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 385-386.
6. Цорин, И.Б. Сравнительная оценка влияния эндотелиальной дисфункции на антиишемическую активность р-FOX-ингибиторов на модели субэндотелиальной ишемии у крыс / Цорин И.Б., В.В. Барчуков, А.М. Лихошерстов, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 387-388.
7. Барчуков, В.В. К механизму антиаритмического действия N<sup>1</sup> - (2,3,4 - триметоксибензил) - N<sup>2</sup> - {2 - [(2,3,4 - триметоксибензил)амино]этил} - 1,2 – этандиамина [Текст] / В.В. Барчуков, В.П. Зинченко, И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11s. – С. 13-14.
8. Кожевникова, Л.М. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективной активности N<sup>1</sup> - (2,3,4 - триметоксибензил) - N<sup>2</sup> - {2 - [(2,3,4 - триметоксибензил)амино]этил} - 1,2 - этандиамина [Текст] / Л.М. Кожевникова, В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, И.Ф. Суханова, Е.О. Ионова, С.А. Крыжановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11s. – С. 75.
9. Дизайн, синтез и фармакологическое изучение мультитаргетных биароматических кардиопротекторов [Текст] / Г.В. Мокров, В.В. Барчуков, С.А. Крыжановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11s. – С. 109.
10. Столярук, В.Н. Изучение рецепторных механизмов кардиопротективного действия N<sup>1</sup> - (2,3,4 - триметоксибензил) - N<sup>2</sup> - {2 - [(2,3,4 - триметоксибензил)амино]этил} - 1,2 – этандиамина [Текст] / В.Н. Столярук, В.В. Барчуков, В.П. Зинченко, И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11s. – С. 141.
11. Цорин, И.Б. Скрининг кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилтриазаалканов с целью выявления соединения – лидера и его дальнейшее доклиническое фармакологическое изучение [Текст] / И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, В.П. Зинченко, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11s. – С. 154.

## Патенты

1. 1-(Метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазины, обладающие антиаритмической активностью : пат. 2751878 РФ. № 2018143149 : заявл. 06.12.2018 : опубл. 19.07.2021, Бюл. № 20 / С.Б. Середенин, В.В. Барчуков, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский, А.М. Лихошерстов, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова".

2. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности: способ и критерии оценки формирования : пат. 2744681 РФ : № 2018126602 : заявл. 19.07.2018 : опубл. 15.03.2021, Бюл. № 8 / С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин, Е.О. Ионова, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, В.В. Барчуков, И.А. Мирошкина, А.В. Сорокина, Л.М. Кожевникова, А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова".
3. Вещество, восстанавливающее физическую работоспособность после острого утомления : пат. 2784542 РФ : № 2021107727 : заявл. 24.03.2021 : опубл. 28.11.2022, Бюл. № 34 / С.А. Крыжановский, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, Г.В. Мокров, А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова".
4. Кардиотропное средство с анксиолитическими и анальгетическими свойствами : пат. 2773018 РФ : № 2020122351 : заявл. 06.07.2020 : опубл. 30.05.2022, Бюл. № 16. / Л.Г. Колик, А.В. Надорова, И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, Т.А. Гудашева, С.А. Крыжановский, А.Д. Дурнев ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова".

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аритм. – аритмия.	ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
ИБС – ишемическая болезнь сердца.	ЧСС – частота сердечных сокращений.
иш. – ишемия.	ЭКГ – электрокардиограмма.
КДР – конечный диастолический размер.	ЭхоКГ – эхокардиография.
КСР – конечный систолический размер.	Ерас1 – регуляторный белок, фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, непосредственно активируемый цАМФ.
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.	IP3R – инозитолтрифосфатные рецепторы.
СЖК – свободные жирные кислоты.	p-FOX ингибиторы – парциальные ингибиторы СЖК (partial fatty acid oxidation inhibitors).
СПР – саркоплазматический ретикулум.	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.	
ФВ – фракция выброса.	
ФУ – фракция укорочения.	RyR – рианодиновые рецепторы (RyR2 – RyR второго типа).