

Исследование кардиотропной активности орто-алкокси аналогов соединения АЛМ-802

Мокров Г. В., Лихошерстов А. М., Барчуков В. В., Столярук В. Н., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Аннотация. Синтезированы новые орто-алкокси аналоги соединения АЛМ-802 — 1а (N¹-(2-метоксибензил)-N²-[2-((2-метоксибензил)амино)этил]этан-1,2-диамин тригидрохлорид) и 1б (N¹-(2-этоксibenзил)-N²-[2-((2-этоксibenзил)амино)этил]этан-1,2-диамин тригидрохлорид), отличающиеся от него наличием алкокси-групп в фенильных кольцах только в орто-положениях. Установлено, что эти структурные изменения приводят к исчезновению антиишемической активности. В то же время у соединения 1б выявлена антиаритмическая активность на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой аритмии у крыс (1 мг/кг, внутривенно), которая отсутствовала у 1а.

Ключевые слова: ингибиторы окисления свободных жирных кислот; антиишемическая и антиаритмическая активности; линейные метоксифенилтриазаалканы; АЛМ-802

Для цитирования:

Мокров Г. В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В., Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А., Гудашева Т.А. Исследование кардиотропной активности орто-алкокси аналогов соединения АЛМ-802 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 4. – С. 18–23. DOI: 10.37489/2587-7836-2019-4-18-23

Study of ALM-802 ortho-alkoxy analogues cardiotropic activity

Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, Stolyaruk VN, Tsorin IB, Vititnova MB, Kryzhanovskiy SA, Gudasheva TA

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. New ortho-alkoxy analogs of the compound ALM-802 1a (N¹-(2-methoxybenzyl)-N²-[2-((2-methoxybenzyl)amino)ethyl]ethane-1,2-diamine trihydrochloride) and 1b (N¹-(2-ethoxybenzyl)-N²-[2-((2-ethoxybenzyl)amino)ethyl]ethane-1,2-diamine trihydrochloride), which differ from it by the presence of alkoxy groups in the phenyl rings only in the ortho positions. It was established that these structural changes lead to the disappearance of anti-ischemic activity. At the same time, antiarrhythmic activity was revealed in compound 1b on the models of aconitine and calcium chloride arrhythmias in rats (1 mg / kg, intravenously), which was absent in 1a.

Keywords: free fatty acid oxidation inhibitors; anti-ischemic and antiarrhythmic activities; linear methoxyphenyltriazalkanes; ALM-802

For citations:

Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, Stolyaruk VN, Tsorin IB, Vititnova MB, Kryzhanovskiy SA, Gudasheva TA. Study of ALM-802 ortho-alkoxy analogues cardiotropic activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;4:18–23. (In Russ). DOI: 10.37489/2587-7836-2019-4-18-23

Введение

В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова ранее были сконструированы и синтезированы соединения ряда линейных и циклических метоксифенилтриазаалканов (А и В) [1]. В этих веществах были совмещены фармакофорные элементы известных ингибиторов окисления свободных жирных кислот триметазидина [2] и ранолазина [3], широко используемых в клинической практике для лечения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, помимо этого ранолазин с успехом применяется для купирования нарушений сердечного ритма [4–7]. Большинство представителей метоксифенилтриазаалканов А и В обладали кардиотропной активностью на моделях аритмии и ишемии у экспериментальных животных [1]. Наиболее активным в группе производных А и В оказалось соединение АЛМ-802 (тригидрохлорид N¹–(2,3,4-триметоксибензил)-N²–{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина) (рис.). АЛМ-802 в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении препятствовало развитию аритмий у крыс на моделях аконитиновой и

хлоридкальциевой аритмии, увеличивало порог электрической фибрилляции желудочков сердца крыс с 2 до 10 мА. Кроме того, в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении в условиях модели субэндокардиальной ишемии у крыс это соединение препятствовало депрессии сегмента ST на электрокардиограмме животных по сравнению с контрольной группой, демонстрируя выраженный антиишемический эффект.

Целью настоящей работы явилось продолжение изучения влияния строения метоксифенилтриазаалканов на их биологическую активность. Объектом исследования при этом явились орто-алкокси аналоги соединения АЛМ-802 (1), отличающиеся тем, что арильные фармакофоры молекул содержат только по одной алкокси-группе в орто-положениях (см. рис.).

Синтез

Синтез орто-алкокси аналогов соединения АЛМ-802 (1а, 1б) осуществлялся путём восстановительного аминирования 2-метокси- или 2-этоксibenзальдегида с

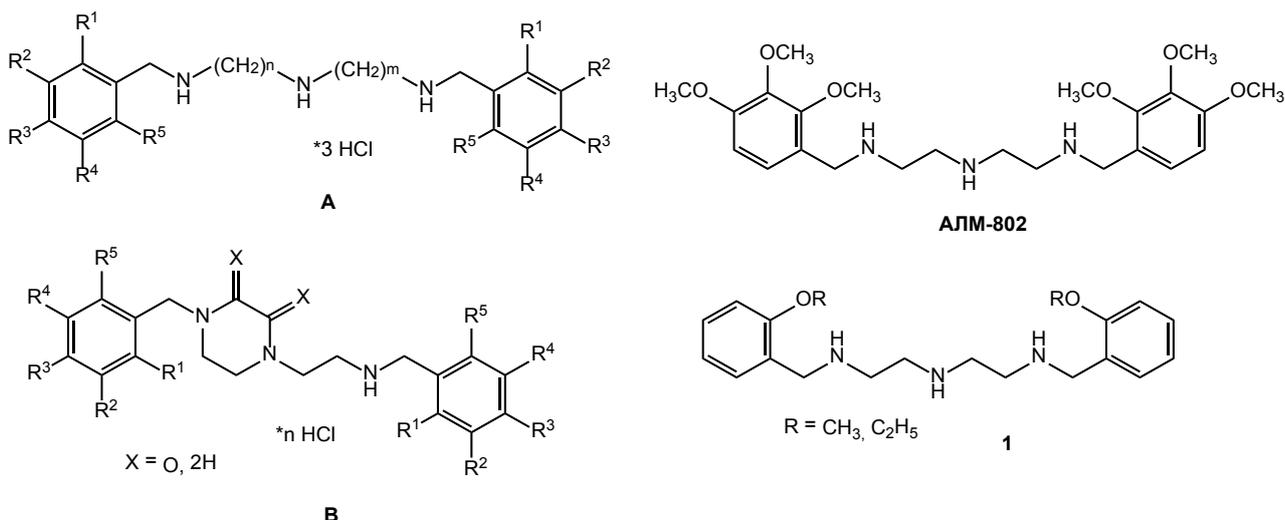


Рис. Линейные и циклические метоксифенилтриазаалканы (А и В), соединение АЛМ-802, орто-алкокси аналоги соединения АЛМ-802 (1)

диэтилентриамином в соотношении 2:1, соответственно, в этаноле. Восстановление осуществляли путём каталитического гидрирования на палладиевом катализаторе.

***N*'-(2-Метоксибензил)-*N*'-[2-((2-метоксибензил)амино)этил]этан-1,2-диамин тригидрохлорид (1а)**

Получен из 2-метоксибензальдегида. Выход 6,5 г (54 %). Т.пл. 201–203 °С (с разл.). Найдено %: С 50,89; Н 7,38; N 9,03; Cl 22,44. C₂₀H₃₂Cl₃N₃O₂ · H₂O. Вычислено %: С 51,02; Н 7,28; N 8,92; Cl 22,59. ¹H NMR (DMSO, δ, ppm, J/Hz): 3,26–3,47 (м, 8 H, ((CH₂)₂)₂N); 3,85 (с, 6 H, 2 OMe); 4,16 (с, 4 H, 2 CH₂Ar); 6,99 (т, 2 H, 2 ArH(3), J³ = 8,5); 7,10 (д, 2 H, 2 ArH(2), J³ = 8,5); 7,41 (т, 2 H, 2 ArH(4), J³ = 8,5); 7,50 (д, 2 H, 2 ArH(5), J³ = 8,5).

***N*'-(2-Этоксibenзил)-*N*'-[2-((2-этоксibenзил)амино)этил]этан-1,2-диамин тригидрохлорид (1б)**

Получен из 3-метоксибензальдегида. Выход 7,55 г (69,1 %). Т.пл. 215–218 °С (с разл.). Найдено %: С 54,56; Н 7,71; N 8,61; Cl 22,56. C₂₂H₃₆Cl₃N₃O₂. Вычислено %: С 54,95; Н 7,55; N 8,74; Cl 22,12. ¹H NMR (DMSO, δ, ppm, J/Hz): 1,39 (т, 6 H, 2 CH₃, J³ = 8,0); 3,25–3,49 (м, 8 H, ((CH₂)₂)₂N); 4,10 (кв, 4 H, 2 OCH₂, J³ = 8,0); 4,15 (с, 4 H, 2 CH₂Ar); 6,97 (т, 2 H, 2 ArH(3), J³ = 8,5); 7,08 (д, 2 H, 2 ArH(2), J³ = 8,5); 7,39 (т, 2 H, 2 ArH(4), J³ = 8,5); 7,52 (д, 2 H, 2 ArH(5), J³ = 8,5).

Материалы и методы

Животные

В экспериментах по оценке острой токсичности соединений использовали беспородных мышей-самцов с массой тела 21–24 г. В экспериментах по оценке антиишемической и антиаритмической активности соединений использовали белых беспородных крыс-самцов массой 160–420 г. Все животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животных содержали в соответствии с приказом Минз-

драва России № 199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с 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».

Определение LD₅₀

Значения LD₅₀ соединений определяли на беспородных мышцах-самцах. Вещества вводили внутривентриально в пяти различных дозах, число животных в каждой серии б. В качестве растворителя использовали апиrogenную воду для инъекций. Летальность животных оценивали через 24 ч после введения соединений. Значения LD₁₆, LD₅₀ и LD₈₄ с их доверительными 95 % интервалами рассчитывали по методу Литчфилда–Вилкоксона.

Модель субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопроterenолом

Антиишемическую активность соединений изучали на белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, наркотизированных уретаном (1 300 мг/кг, в/б). Острую субэндокардиальную ишемию миокарда вызывали по методу Yamamoto S. с соавт. [8]. Для этой цели животным с помощью инъектора «Линеомат» (Россия) внутривенно со скоростью 20 мкг/кг/мин вводили неселективный агонист β-адренорецепторов изопроterenол. Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ (II стандартное отведение) через 5 мин от момента начала инфузии изопроterenола. В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф «Полиспектр 8/EX» (Нейрософт, Россия).

Животных рандомизировали на четыре группы: 1-я – контроль ($n = 16$); 2-я – соединение АЛМ-802 ($n = 7$); 3-я – соединение **1a** ($n = 7$); 4-я – соединение **1b** ($n = 9$). Изучаемые вещества вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг за 2 мин до начала инфузии изопроterenола. Животным контрольной группы вводили эквивалентный объём изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида.

Модель аконитиновой аритмии [9, 10]

Опыты проводили на беспородных наркотизированных (уретан 1 300 мг/кг, в/б) крысах-самцах массой 160–180 г. Животных переводили на искусственное дыхание. Регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. В качестве регистратора использовали Mingograf-82 фирмы Elema-Siemens (Швеция). Визуальный контроль регистрируемых параметров в течение всего эксперимента производили при помощи 8-канального осциллографа фирмы Nihon Konden (Япония). Число животных в группах указано в табл. 2. В контрольной серии экспериментов определяли минимальную дозу аконитина, вызывающую фатальные нарушения ритма сердца в первые 5 мин от момента его внутривенного введения. Животным опытных групп за 2 мин до инъекции аконитина вводили исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в). В каждой опытной группе оценивали число погибших животных в первые 5 мин после введения аконитина.

Модель хлоридкальциевой аритмии [9, 10]

Опыты проводили на беспородных наркотизированных (уретан 1 300 мг/кг, в/б) крысах-самцах массой тела 250–300 г. Животных переводили на искусственное дыхание. Регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. В качестве регистратора использовали Mingograf-82 фирмы Elema-Siemens (Швеция). Визуальный контроль регистрируемых параметров в течение всего эксперимента производили при помощи 8-канального осциллографа фирмы Nihon Konden (Япония). Число животных в группах указано в табл. 2. В контрольной серии экспериментов определяли минимальную дозу кальция хлорида, вызывающую фатальные нарушения ритма сердца в первые 5 мин от момента его внутривенного введения. Животным опытных групп за 2 мин до инъекции кальция хлорида вводили исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в). В каждой опытной группе оценивали число погибших животных в первые 5 мин после введения кальция хлорида.

Модель электрической фибрилляции желудочков сердца [9]

Опыты проводили на анестезированных (уретан, 1 300 мг/кг, в/б) беспородных крысах-самцах массой тела 380–420 г. Животных переводили на искусственное дыхание; производили sternotomiю и перикардотомию. В миокард левого желудочка сердца на расстоянии 3–5 мм друг от друга имплантировали два позолоченных электрода. Порог электрической фибрилляции сердца определяли сканированием уязвимого периода серий из 20 прямоугольных импульсов постоянного тока уве-

личивающейся интенсивности (длительность импульса 4 мс, частота 50 имп/с) до возникновения фибрилляции желудочков. За порог фибрилляции принимали минимальную силу тока, стабильно вызывающую фибрилляцию желудочков при повторной стимуляции. В опыт отбирали только тех животных, у которых фибрилляция желудочков наступала при силе тока не более 6 мА.

В работе использовали электростимулятор HSE Stimulator II (Hugo Sach Electronik, Германия). В течение всего эксперимента регистрировали ЭКГ (II стандартное отведение). В качестве регистратора использовали электрокардиограф ЭК 4Т-02 (Россия). Визуальный контроль регистрируемых параметров в течение всего эксперимента производили при помощи 4-канального осциллографа фирмы Elema-Siemens (Швеция). Животных рандомизировали на 3 группы по 6 крыс в каждой: 1-я – соединение АЛМ-802; 2-я – соединение **1a**; 3-я – соединение **1b**. Исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в) вводили за 5 мин до определения порога электрической фибрилляции желудочков сердца.

Статистическая обработка

При анализе данных, полученных при исследовании антиишемической активности соединений, нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка; гомогенность выборочных дисперсий проверяли по Левену. Так как распределение данных было близко к нормальному, выборочные дисперсии были гомогенны, статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$, критерий двухсторонний. Полученные результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. При анализе антиаритмической активности статистическую значимость различий между экспериментальными выборками определяли с помощью метода точной вероятности Фишера с учётом множественности сравнений, а при анализе антифибрилляторной активности – с использованием знаково-рангового критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Исследование острой токсичности новых соединений показало, что в то время как значение LD_{50} для соединения **1a** составило 116,6 мг/кг, что практически совпадает с данным показателем для АЛМ-802 (118,8 мг/кг), то для соединения **1b** LD_{50} составило 50,1 мг/кг (табл. 1).

Таким образом, удаление мета- и пара-метокси групп из соединения АЛМ-802 не приводило к изменению токсичности, однако увеличение орто-алкоксизаместителя на одно метиленовое звено сразу увеличивало значение показателя LD_{50} более чем в два раза.

Таблица 1

Острая токсичность соединений **1a** и **1b** в сравнении с АЛМ-802 (беспородные мыши-самцы, внутривенное введение)

Соединения	LD ₁₆ мг/кг, в/б	LD ₅₀ мг/кг, в/б	LD ₈₄ мг/кг, в/б
АЛМ-802	98,6 (98,2÷99,0)	118,8 (103,0÷121,4)	126,9 (126,4÷127,4)
1a	82,7 (78,8÷86,8)	116,6 (93,2÷145,8)	164,3 (156,5÷170,5)
1b	33,1 (31,0÷35,4)	50,1 (39,7÷63,4)	75,9 (71,1÷81,0)

Таблица 2

Антиишемическая и антиаритмическая активность соединений **1a** и **1b** в сравнении с АЛМ802 в дозе 1 мг/кг у беспородных белых крыс-самцов (внутривенное введение)

Соединение	Депрессия сегмента ST после 5 мин инфузии изопроterenола*, мВ	Антиаритмическая активность на модели аконитиновой аритмии**	Антиаритмическая активность на модели хлоридкальциевой аритмии**	Влияние на порог электрической фибрилляции желудочков сердца***
Контроль	0,20±0,02 (n = 16)	0/11	0/11	—
АЛМ-802	0,01±0,01 (n = 7) p = 0,001	8/8 p < 0,001	4/6 p = 0,008	2/>10 p = 0,018
1a	0,16±0,03 (n = 7)	0/6	0/6	1/5 (n = 6) p = 0,062
1b	0,13±0,05 (n = 9)	6/6 p = 0,001	3/6 p = 0,036	1/1 (n = 6)

Примечания: * — на ЭКГ во II стандартном отведении (20 мкг/кг/мин изопроterenола в/в в течение 5 мин), p — указано по отношению к контролю; ** — в числителе указано число выживших животных, в знаменателе объем выборки, p — указано по отношению к контролю; *** — в числителе указан исходный уровень, в знаменателе — порог фибрилляции после введения вещества (показаны медианы) (в мА), p — указано по отношению к исходному уровню.

Исходя из данных по токсичности, для изучения кардиотропной активности соединений АЛМ-802, **1a** и **1b** была выбрана одинаковая доза 1 мг/кг, именно в этой дозе АЛМ-802 было эффективно в ранее проведенных исследованиях.

При исследовании антиишемического действия соединений **1a** и **1b** на модели субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопроterenолом, значимого эффекта выявлено не было, в то время как вещество АЛМ-802 обладало на данной модели выраженным противоишемическим действием (p = 0,001; табл. 2).

При исследовании антиаритмической активности было установлено, что на модели аконитиновой аритмии соединение **1a** не обладало антиаритмическим эффектом (см. табл. 2), в то же время этокси-производное **1b** и вещество АЛМ-802 полностью препятствовали развитию нарушений сердечного ритма. Сходные результаты были получены на модели хлоридкальциевой аритмии: соединение **1a** не обладало антиаритмической активностью, в то время как **1b** и АЛМ-802 обладали статистически значимым эффектом (табл. 2). На модели электрической фибрилляции желудочков сердца вещество АЛМ-802 статистически значимо (p = 0,018) увеличивало порог фибрилляции желудочков с 2 до ≥10 мА. Соединение **1a** также увеличивало этот показатель с 1 до 5 мА, однако эти изменения были статистически незначимыми (p = 0,062). Производное **1b** в данной модели оказалось неэффективным.

Анализ влияния представленных в работе структурных изменений соединения АЛМ-802 позволяет сделать

следующие выводы. Если при удалении из молекулы АЛМ-802 лишь одной пара-метокси группы антиишемическое действие соответствующего соединения сохраняется на уровне тенденции [1], то при наличии лишь одной пары орто-метокси групп в арильных фармакофорах эта активность полностью исчезает. У этокси-соединения **1b** антиишемического эффекта также не наблюдается. Эти данные подтверждают тот факт, что для наличия антиишемической активности в группе метоксифенилтриазаалканов требуется наличие именно трёх метокси-групп в орто-, мета- и пара-положениях арильных фармакофоров.

Практически полное отсутствие антиаритмической активности соединения **1a**, и её наличие в моделях аконитиновой аритмии и хлоридкальциевой аритмии у соединения **1b** может свидетельствовать о реализации отличного от АЛМ-802 механизма действия этокси-производного. Частично это подтверждает и существенное изменение острой токсичности соединения **1b** в сравнении с **1a** и АЛМ-802.

Таким образом, в работе были синтезированы новые орто-алкокси аналоги соединения АЛМ-802 **1a** и **1b**, отличающиеся от него наличием алкокси-групп в фенильных кольцах только в орто-положениях. Установлено, что эти структурные изменения приводит к исчезновению антиишемической активности. В то же время у соединения **1b** выявлена антиаритмическая активность на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой аритмии у крыс (1 мг/кг, внутривенно), которая отсутствовала у **1a**.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мокров Григорий Владимирович
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID: 0000-0003-2617-0334
 SPIN-код: 8755-7666
 к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Лихошерстов Аркадий Михайлович
 ORCID ID: 0000-0001-5935-5146
 SPIN-код: 1980-7331
 к. х. н., консультант отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Барчуков Владимир Валерьевич
 ORCID ID: 0000-0003-4229-3107
 SPIN-код: 6743-4280
 н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Столярук Валерий Николаевич
 ORCID ID: 0000-0002-4779-427X
 SPIN-код: 3405-8229
 к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Цорин Иосиф Борисович
 ORCID ID: 0000-0002-3988-7724
 SPIN-код: 4015-3025
 д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Вититнова Марина Борисовна
 ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
 SPIN-код: 1901-8919
 к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Крыжановский Сергей Александрович
 ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
 SPIN-код: 6596-4865
 д. м. н., заведующий лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Mokrov Grigory
Corresponding author
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID: 0000-0003-2617-0334
 SPIN code: 8755-7666
 Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher of the fine organic synthesis laboratory at the medicinal chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Likhosherstov Arkady
 ORCID ID: 0000-0001-5935-5146
 SPIN code: 1980-7331
 Candidate of Chemical Sciences, Consultant of drug chemistry department. FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Barchukov Vladimir
 ORCID ID: 0000-0003-4229-3107
 SPIN code: 6743-4280
 Research Scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Stolyaruk Valeriy
 ORCID ID: 0000-0002-4779-427X
 SPIN code: 3405-8229
 PhD, Senior Researcher Scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Tsorin Iosif
 ORCID ID: 0000-0002-3988-7724
 SPIN code: 4015-3025
 Doctor of Biological Sciences, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Vititnova Marina
 ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
 SPIN code: 1901-8919
 Candidate of Biological Sciences, Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Kryzhanovskii Sergey
 ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
 SPIN code: 6596-4865
 Doctor of Medical Sciences, Head of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Гудашева Татьяна Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5185-4474

SPIN-код: 4970-0006

д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН,
Руководитель отдела химии лекарственных
средств ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
Москва

Gudasheva Tatiana

ORCID ID: 0000-0002-5185-4474

SPIN code: 4970-0006

Doctor of Biological Sciences, professor, RAS cor-
responding member, Head of medicinal chemistry
department FSBI «Zakusov institute of Pharmacol-
ogy», Moscow

Литература / References

1. Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В. и др. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксибензилтриазаалканов // *Хим.-фарм. журн.* — 2019. — Т. 53. — № 6. — 16–23. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of linear methoxyphenyltriazalkanes. *Khim.-Pharm. Journal.* 2019;53(6): 16–23. (In Russ).] DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-16-23
2. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000;86(5):580–588. DOI: 10.1161/01.RES.86.5.580
3. Aldakkak M, Camara AK, Heisner JS, et al. Ranolazine reduces Ca²⁺ overload and oxidative stress and improves mitochondrial integrity to protect against ischemia reperfusion injury in isolated hearts. *Pharmacol Res.* 2011;64(4):381–392. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.06.018
4. Fragasso G, Salerno A, Spoladore R, et al. Effects of metabolic approach in diabetic patients with coronary artery disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(8):857–862. DOI: 10.2174/138161209787582093
5. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin. Cardiol.* 2011;34(6):395–400. DOI: 10.1002/clc.20888
6. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(10):913–922. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.027
7. Vizzardi E, D'Aloia A, Quinzani F, et al. A focus on antiarrhythmic properties of ranolazine. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012;17(4):353–356. DOI: 10.1177/1074248412442000
8. Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, Ohashi N. Effect of an orally active Na⁺/H⁺ exchange inhibitor, SMP-300, on experimental angina and myocardial infarction models in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002;39(2):234–241. DOI: 10.1097/00005344-200202000-00010
9. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть 1, Гриф и К., — М.: 2013; сс. 385–416 [Mironov AN. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*, part 1. Grif i K. Moscow: 2013. (In Russ).]
10. Илюшкина И.А., Берчатова А.Н., Дьяченко И.А., и др. Модели оценки новых противоаритмических препаратов // *Биомедицина.* — 2012. — № 2. — С. 6–13. [Ilushkina IA, Berchatova AN, Dyachenko IA, et al. Model evaluation of new antiarrhythmic drugs. *Biomedicina.* 2012;(2): 6–13. (In Russ).]