

Сравнительное изучение антиишемической активности триметазида и соединения АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции

Барчуков В.В., Цорин И.Б., Лихошерстов А.М., Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Крыжановский С.А.

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

Резюме. Цель исследования. Изучить на модели субэндокардиальной ишемии у крыс особенности антиишемического действия р-FOX ингибитора триметазида и сконструированного на основе его структуры тригидрохлорид N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N²-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (соединение АЛМ-802) в условиях эндотелиальной дисфункции. *Материал и методы.* Острую субэндокардиальную ишемию миокарда у наркотизированных крыс (уретан 1300 мг/кг, в/б) вызывали путём инфузии изопротеренола (20 мкг/кг/мин, в/в). Эндотелиальную дисфункцию индуцировали, вызывая у крыс гипергомоцистеинемию (метионин 3 г/кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 7 дней). *Результаты.* Показано, что у крыс с интактным сосудистым руслом и эталонный препарат триметазидин (30 мг/кг, в/в), и соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в) проявляют выраженную антиишемическую активность, тогда как у животных с эндотелиальной дисфункцией эффективно только соединение АЛМ-802. *Заключение.* Эндотелиальная дисфункция препятствует реализации антиишемического действия триметазида, но не влияет на таковое соединения АЛМ-802. При изучении антиишемических свойств новых фармакологических веществ определённую часть экспериментов целесообразно проводить в модельных экспериментах, воспроизводящих эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: α , ω -диарилметильные производные бис-(ω -аминоалкил)аминов; АЛМ-802; триметазидин; субэндокардиальная ишемия; эндотелиальная дисфункция; р-FOX ингибиторы

Для цитирования:

Барчуков В.В., Цорин И.Б., Лихошерстов А.М., Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Крыжановский С.А. Сравнительное изучение антиишемической активности триметазида и соединения АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 2. – С.23–27. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10042.

A comparative study of the anti-ischemic activity of trimetazidine and the compound ALM-802 under conditions of endothelial dysfunction

Barchukov VV, Tsorin IB, Likhosherstov AM, Vititnova MB, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA
FSBI «Zacusov Institute of Pharmacology», Moscow

Resume. Methods. Acute subendocardial myocardial ischemia in anesthetized rats (urethane 1300 mg/kg, i.p.) was caused by isoproterenol (20 μ g/kg/min, i.v.). Endothelial dysfunction was induced, causing hyperhomocysteinemia in rats (methionine 3 g/kg intragastrically 1 time per day for 7 days). *The aim.* To study on the subendocardial ischemia model in rats the peculiarities of the anti-ischemic action of p-FOX inhibitor trimetazidine and trihydrochloride N¹-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-N²-{2-[(2,3,4-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}-1,2-ethanediamine constructed on the basis of its structure (compound ALM-802) under conditions of endothelial dysfunction. *Results.* It was shown that in rats with an intact vascular bed and the reference drug trimetazidine (30 mg/kg, i.v.) and the compound ALM-802 (2 mg/kg, i.v.) demonstrated pronounced anti-ischemic activity, while in animals with endothelial dysfunction only the compound ALM-802 was effective. *Conclusion.* Endothelial dysfunction prevents the implementation of the trimetazidine anti-ischemic action, but does not affect on the compound ALM-802 effect. When studying the anti-ischemic properties of new pharmacological substances, it is advisable to carry out a certain part of the experiments in model experiments that reproduce endothelial dysfunction.

Keywords: α , ω -diarylmethyl derivatives of bis-(ω -aminoalkyl) amines; ALM-802; trimetazidine; subendocardial ischemia; endothelial dysfunction; p-FOX inhibitors.

For citations:

Barchukov VV, Tsorin IB, Likhosherstov AM, Vititnova MB, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA. A comparative study of the anti-ischemic activity of trimetazidine and the compound ALM-802 under conditions of endothelial dysfunction. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;2:23–27. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10042.

Введение

При изучении веществ, защищающих миокард от ишемического повреждения, эксперименты, как правило, проводят на интактных животных, у которых тем или иным способом моделируют ишемию миокарда [1]. Такой подход, хотя и даёт возможность принципиально оценить антиишемические свойства соединений, однако крайне далёк от реальной клинической ситуации. Из клинической практики хорошо известно, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) заболевание протекает на фоне сопутствующей патологии сосудистого русла, в частности эндотелиальной дисфункции (ЭД). Данные литературы подтверждают существование связи между ЭД и ИБС [2, 3]. Показано, что у пациентов с ИБС при нагрузке наблюдается расслабление ангиографически неповреждённых участков коронарных артерий, в то время как повреждённые участки артерий сокращаются. Вазоконстрикция во время нагрузки, по-видимому, связана с отсутствием в поражённых атеросклерозом участках сосудов эндогенных вазодилататоров, поскольку при перфузии тех же артерий органическими нитратами, которые являются эндотелий-независимыми вазодилататорами, все сегменты артерий отвечают расслаблением [4]. Необходимо также отметить, что у больных с распространённым атеросклерозом наблюдается сниженная эндотелий-зависимая реакция на ацетилхолин, при этом эндотелий-независимые реакции остаются неизменёнными [5]. Нарушение расслабления гладких мышц сосудов может увеличивать интенсивность приступов стенокардии у такого рода больных [6].

Известно, что формирование большинства адаптационных ишемических синдромов (stunned myocardium, гибернация и прекодиционирование) связано с особенностями метаболизма ишемизированных кардиомиоцитов [7, 8]. Показано, что в условиях ишемии миокарда основным источником АТФ является анаэробный гликолиз. При этом происходит подавление аэробного синтеза АТФ, осуществляемого за счёт физиологического β -окисления свободных жирных кислот, в результате чего в зоне неадекватного кровообращения миокарда резко возрастает содержание недоокисленных продуктов их метаболизма [9, 10]. Этот процесс получил название «метаболическое ремоделирование миокарда» [11]. Аномальное окисление свободных жирных кислот в ишемизированных кардиомиоцитах обуславливает формирование ишемической/постишемической дисфункции левого желудочка сердца, его ремоделирование и повышает риск развития злокачественных нарушений сердечного ритма [12, 13], а также инициирует процессы, ответственные за апоптоз кардиомиоцитов [14]. Накопленные данные о механизмах, лежащих в основе метаболического ремоделирования миокарда, позволили не только сформулировать теоретические подходы к медикаментозной цитопротекции — про-

цессу восстановления энергетического метаболизма ишемизированных кардиомиоцитов путём подавления аномального метаболизма свободных жирных кислот, но и создали фундаментальную базу для внедрения в клинику лекарственных средств (мельдоний, триметазидин, ранолозин), объединённых под названием «парциальные ингибиторы окисления жирных кислот» — p-FOX ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitor) [15–19].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Заркусова» в течение ряда лет проводятся систематические исследования по поиску новых оригинальных p-FOX ингибиторов. В результате этих исследований в ряду α , ω -диарилметильных производных бис-(ω -аминоалкил)аминов было выявлено соединение тригидрохлорид N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N²-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина, получившее шифр АЛМ-802 (рис. 1), которое по своей кардиопротективной активности, изученной на животных с интактным сосудистым руслом, как минимум, не уступает эталонному препарату триметазидин [20].

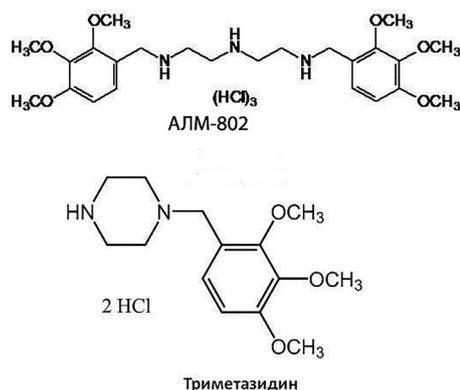


Рис. 1. Структурные формулы соединения АЛМ-802 и триметазидина

Цель настоящего исследования — изучение влияния ЭД на кардиопротективное действие соединения АЛМ-802 и триметазидина в условиях модели субэндокардиальной ишемии у крыс.

Материалы и методы

Животные. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из ФГБНУ «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. Заркусова». Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава 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». Животные были рандомизированы на 2 группы: 1-я – интактные крысы ($n = 33$); 2-я – животные, у которых моделировали ЭД ($n = 29$). Часть животных каждой из групп использовали для проверки адекватности модели ЭД. Остальные крысы каждой из 2 экспериментальных групп были слепым методом разделены на 3 подгруппы: интактные крысы: 1-я – контроль ($n = 12$); 2-я – АЛМ-802 (2 мг/кг; $n = 7$); 3-я – триметазидин (30 мг/кг; $n = 8$; крысы с ЭД: 1-я – контроль ($n = 8$); 2-я – АЛМ-802 (2 мг/кг; $n = 8$); 3-я – триметазидин (30 мг/кг; $n = 8$). Все препараты вводили внутривенно за 2 мин до начала инфузии изопроterenола в изотоническом растворе натрия хлорида. Раствор для инъекций готовили так, чтобы на 100 г массы животного надо было вводить 0,1 мл жидкости. Животные контрольной группы получали эквивалентный объём изотонического раствора натрия хлорида.

Экспериментальные модели:

– *Модель субэндокардиальной ишемии.* Острую субэндокардиальную ишемию миокарда вызывали по методу, описанному Yamamoto S, et al [21]. Для этой цели наркотизированным животным (уретан 1300 мг/кг в/б) 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. ЭКГ регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр 8/EX» (Нейрософт, Россия).

– *Модель ЭД.* Для того чтобы индуцировать ЭД, у животных вызывали гипергомоцистеинемию. С этой целью крысам вводили метионин (3 г/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки в течение 7 дней) в виде суспензии на солюбилизаторе TWIN-80 [22]. Для проверки адекватности модели у выбранных случайным образом интактных ($n = 6$) и получавших метионин ($n = 5$) крыс, наркотизированных уретаном (1300 мг/кг, в/б), регистрировали реакции АД на М-холиномиметик метахолин (0,25 мкг/кг в/в). Хорошо известно, что вазодилатация, вызываемая веществами такого типа, является эндотелий-зависимой [22]. АД регистрировали в правой сонной артерии с помощью прибора «Мингограф-82», соединённого с помощью аналого-цифрового преобразователя с персональным компьютером. С помощью программы «Photoshop CS5» рассчитывали площадь над кривой реакции.

При проведении экспериментов использовали изотонический раствор натрия хлорида («Красфарм»,

Россия), уретан («Acros Organics», Индия), изопроterenол («Sigma», Германия), триметазидин («Nivedita Chemicals Pvt. Ltd.», Индия), АЛМ-802 (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»).

Статистическая обработка. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий — с помощью критерия Левена. Так как при проверке адекватности модели ЭД выборки имели нормальное распределения, а выборочные дисперсии были негомогенны, то статистическую значимость различий определяли с помощью аппроксимации критерия Стьюдента для выборок с неравными дисперсиями. Результаты экспериментов на модели субэндокардиальной ишемии имели нормальное распределение, и выборочные дисперсии были гомогенны, в связи с этим для определения значимости различий использовали двухфакторный дисперсионный анализ (анализируемые факторы: вещество и ЭД) с последующей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу. Полученные результаты выражали в виде средних арифметических, их стандартных ошибок и 95 % доверительных интервалов. Различия считали статистически значимыми при ошибке первого рода $p \leq 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью программы «Biostat-2009» (серийный № 1-BsiGf-QeLFS).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований оценили адекватность использованной нами модели ЭД. Для этой цели определяли интенсивность эндотелий-зависимой вазодилатации, вызванной М-холиномиметиком метахолином (0,25 мкг/кг), как у интактных животных, так и у крыс, которым ежедневно в течение 7 дней вводили алифатическую серосодержащую незаменимую аминокислоту метионин. В результате трансминирования и последующего метилирования метионина в организме образуется серосодержащая аминокислота гомоцистеин, являющаяся промежуточным продуктом обмена метионина и цистеина. Известно, что повышение содержания гомоцистеина в плазме крови (гипергомоцистеинемия) является независимым предиктором развития ЭД — подавления эндотелий-зависимой вазодилатации артерий в результате угнетения синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов [22]. Показано, что если у интактных животных величина вызванной метахолином эндотелий-зависимой вазодилатации, которую рассчитывали по площади над кривой АД [22], равна $12,1 \pm 2,3 \text{ см}^2$ ($n = 6$), то у животных, в течение 7 дней получавших метионин, она более чем в 2 раза меньше — $5,2 \pm 1,0 \text{ см}^2$ ($n = 5, p = 0,032$), что позволяет говорить о наличии у последних ЭД.

Анализ результатов, полученных в экспериментах на модели субэндокардиальной ишемии, с помощью двухфакторного дисперсионного анализа позволил установить, что оба изучаемых фактора оказывают статистически значимое воздействие на депрессию сегмен-

Таблица

Влияние соединения АЛМ-802 (2 мг/кг в/в) и триметазида (30 мг/кг в/в) на депрессию сегмента *ST* на ЭКГ в условиях модели субэндокардиальной ишемии

Вещество	Депрессия сегмента <i>ST</i> , мВ	
	Интактные крысы	Крысы с ЭД
Контроль	0,159±0,017 0,122÷0,196 <i>n</i> = 12	0,280±0,034 0,200÷0,360 <i>n</i> = 8 <i>p</i> ₁ = 0,0029
АЛ-802	0,023±0,006 0,008÷0,038; <i>n</i> = 7 <i>p</i> = 0,0015	0,063±0,022 0,011÷0,114 <i>n</i> = 8 <i>p</i> = 0,0001
Триметази- дин	0,073±0,019 0,028÷0,117 <i>n</i> = 8 <i>p</i> = 0,0153 <i>p</i> ₂ = 0,327	0,244±0,035 0,160÷0,327 <i>n</i> = 8 <i>p</i> = 0,297 <i>p</i> ₂ = 0,0002

Примечание: *n* – в таблице указаны средние арифметические, их стандартные ошибки и доверительные интервалы; *p* – по отношению к контролю; *p*₁ – по отношению к интактным животным; *p*₂ – по отношению к животным, получавшим соединение АЛМ-802.

та *ST*, вызываемую изопроterenолом (20 мкг/кг/мин) через 5 мин от момента начала инфузии: фактор вещество – $F = 27,253$, $df = 2$, $p \ll 0,001$; фактор ЭД – $F = 31,091$, $df = 1$, $p \ll 0,001$ (F – квантиль распределения Фишера–Снедекора; df – число степеней свободы). Также имеет место статистически значимое взаимодействие факторов ($F = 3,484$, $df = 2$, $p = 0,0392$). Для остаточной дисперсии $df = 45$.

Действительно, дальнейший статистический анализ показал, что у интактных животных как соединение АЛМ-802, так и триметазидин, препятствовали развитию депрессии сегмента *ST*, вызываемой изопроterenолом (20 мкг/кг/мин в/в) на 5-й минуте инфузии (таблица). Так, если в контрольной группе интактных животных депрессия сегмента *ST* в среднем составляла 0,159±0,017 (0,122÷0,196) мВ, то у животных, которые получали триметазидин (30 мг/кг в/в) и АЛМ-802 (2,0 мг/кг в/в),

эта величина была равна 0,073±0,019 (0,028÷0,117; $p = 0,0153$) мВ и 0,023±0,006 (0,008÷0,038; $p = 0,0015$) мВ, соответственно. Как следует из полученных данных, у животных с интактным сосудистым руслом интенсивность антиишемического действия эталонного препарата триметазидин и соединения АЛМ-802 не различалась ($p = 0,327$).

Показано что ЭД усиливала интенсивность ишемических изменений на ЭКГ, вызываемых изопроterenолом. Так, если у интактных животных депрессия сегмента *ST* в среднем составляла 0,159±0,017 (0,122÷0,196) мВ, то у крыс со сформировавшейся ЭД этот показатель был равен 0,280±0,034 (0,200÷0,360; $p = 0,0029$) мВ. Эти результаты хорошо коррелируют с известными данными о том, что снижение вазодилатирующей способности артерий, в том числе и коронарных, увеличивает риск ишемического повреждения тканей.

При изучении антиишемической активности эталонного препарата триметазидин и соединения АЛМ-802 в условиях сформировавшейся ЭД было показано, что если соединение АЛМ-802 уменьшало депрессию сегмента *ST* на ЭКГ с 0,280±0,034 мВ до 0,063±0,022 мВ (0,011÷0,114; $p = 0,0001$) мВ, то триметазидин статистически значимых изменений по сравнению с контролем не вызывал (0,244±0,035; 0,160÷0,327 мВ; $p = 0,297$). При этом вызываемая изопроterenолом депрессия сегмента *ST* на ЭКГ у крыс с ЭД, получавших соединение АЛМ-802, была статистически значимо меньше чем у животных, которым вводили триметазидин ($p = 0,0002$).

Таким образом, эндотелиальная дисфункция препятствует реализации антиишемического действия триметазида, но не влияет на таковое соединения АЛМ-802. При изучении антиишемических свойств новых фармакологических веществ определённую часть экспериментов целесообразно проводить в модельных экспериментах, воспроизводящих эндотелиальную дисфункцию.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания № 0521-2019-0005

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Tsorin Isif

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

Likhosherstov Arkady

ORCID ID: 0000-0001-5935-5146

SPIN code: 1980-7331

PhD, Consultant of drug chemistry department. FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

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**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**Мокров Григорий Владимирович**

ORCID ID: 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**Mokrov Grigory**

ORCID ID: 0000-0003-2617-0334

SPIN code: 8755-7666

PhD, Acting leading researcher of the fine organic
synthesis laboratory at the drug chemistry depart-
ment FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology»,
Moscow**Крыжановский Сергей Александрович****Автор, ответственный за переписку**

e-mail: SAK-538@yandex.ru

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**Kryzhanovskii Sergey****Corresponding author**

e-mail: SAK-538@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-2832-4739

SPIN code: 6596-4865

MD, Head of laboratory of pharmacological
screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology»,
Moscow**Литература / References**

1. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б. Методические рекомендации по изучению противоишемического (антиангинального) действия лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Часть первая – М.: Гриф и К. 2013 – С. 417–433 [Chichkanov GG, Tsorin IB. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu protivoisshemicheskogo (antianginal'nogo) deystviya lekarstvennykh sredstv. V kn.: Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Pod redaktsiei. Mironova A.N. Chast' pervaya Moscow: Grif i K. 2013 (In Russ).]
2. McKechnie R, Mosca L. Physical activity and coronary heart disease: prevention and effect on risk factors. *Cardiol Res.* 2003;11:21–25. DOI: 10.1097/01.CRD.0000044662.35377.51
3. Schiffrin EL, Touyz RM. Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(Suppl.3):S2-S13.
4. Dinimeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis. *Eur Cytokine Netw.* 1998;9:697–698.
5. Hamilton CA, Berg G, Mcintyre M, et al. Effects of nitric oxide and super oxide on relaxation in human artery and vein. *Atherosclerosis.* 1997;133:77–86.
6. Корж А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Международный медицинский журнал.* – 2003. – № 3. – С. 10–14 [Korzh A.N. Znachenie endotelial'noi disfunktsii v razvitiy zabolevanii serdechno-sosudistoi sistemy. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal.* 2003;3:10–14 (In Russ).].
7. Myrmet T, Korvald C. New aspects of myocardial oxygen consumption. Invited review. *Scand Cardiovasc J.* 2000;34(3):233–241.
8. Tousoulis D, Bakogiannis C, Briasoulis A, et al. Targeting myocardial metabolism for the treatment of stable angina. *Curr Pharm. Des.* 2013;19(9):1587–1592.
9. van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res.* 2004;61(2):218–226.
10. Fukushima A, Milner K, Gupta A, Lopaschuk GD. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: From pathways to therapeutic targets. *Curr Pharm Des.* 2015;21(25):3654–3664.
11. van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res.* 2009;81(3):420–428. DOI: 10.1093/cvr/cvn282
12. Mamamtavrishvili N, Sanikidze T, Pavliashvili N, et al. Some aspects of metabolic remodeling of myocardium during chronic heart failure. *Georgian Med News.* 2008;154:33–36.
13. Tuunanen H, Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure. *Cardiovasc Res.* 2011;90(2):251–257. DOI: 10.1093/cvr/cvr052
14. Kolwicz SCJr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res.* 2013;113(5):603–616. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095
15. Rupp H, Zarain-Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz.* 2002;27(7):621–636. DOI: 10.1007/s00059-002-2428-x
16. Jaswal JS, Keung W, Wang W, et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation — a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(7):1333–1350. DOI: 10.1016/j.bbamer.2011.01.015
17. Fukushima A, Milner K, Gupta A, Lopaschuk GD. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: From pathways to therapeutic targets. *Curr Pharm Des.* 2015;21(25):3654–3664.
18. Lam A, Lopaschuk GD. Anti-anginal effects of partial fatty acid oxidation inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(2):179–185. DOI: 10.1016/j.coph.2006.10.008
19. Bhandari B, Subramanian L. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, its potential benefit in angina and other cardiovascular disorder. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2007;2(1):35–39.
20. Крыжановский С.А., Лихошерстов А.М., Цорин И.Б., и др. Скрининг кардиотропной активности в ряду α , ω -диарилметильных производных бис-(ω -аминоалкил)аминов // *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* – 2016. – № 2. – С. 10–13. [Kryzhanovskii SA, Likhosherstov AM, Tsorin IB, et al. Screening of the compounds having cardiotropic activity among the α , ω -diarilmethyl derivatives of bis-(ω -aminoalkyl)amines. *Farmakokinetika i Farmakodinamika.* 2016;2:10–13 (In Russ).].
21. Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, Ohashi NJ. Effect of an orally active Na⁺/H⁺ exchange inhibitor, SMP-300, on experimental angina and myocardial infarction models in rats. *Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 39(2):234–241.
22. Корокин М.В., Покровский М.В., Кочкаров В.И., и др. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов эналаприла, лозартана и амлодипина при моделировании гипергомоцистеин индуцированной эндотелиальной дисфункции // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2014. – № 1. – С. 60–65. [Korokin M.V., Pokrovskii MV, Kochkarov VI, Gudryev OS, et al. Research of endothelio- and cardioprotective effects of enalapril, losartan and amlodipin at modelling hyperhomocystein induced endothelial dysfunction. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2014;1:60–65 (In Russ).]