

# Исследование влияния положения метокси-группы на кардиотропную активность 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

**Резюме.** Синтезировано новое соединение АЛМ-803 (тригидрохлорид  $N^1$ -(3,4,5-триметоксибензил)- $N^2$ -[2-[(3,4,5-триметоксибензил)амино]-этил]-1,2-этандиамина) — аналог АЛМ-802, отличающийся от него положением метокси-групп в фенильных кольцах. Установлено, что это структурное изменение приводит к исчезновению антиишемической активности и антиаритмической активности на модели аконитиновой аритмии у крыс, но при этом антиаритмическая активность на моделях хлоридкальциевой аритмии и электрической фибрилляции желудочков сердца крыс сохраняется (1 мг/кг, внутривенно).

**Ключевые слова:** ингибиторы окисления свободных жирных кислот; антиишемическая и антиаритмическая активности; линейные метокси-фенилтриаалканы; 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 влияния положения метокси-группы на кардиотропную активность соединения АЛМ-802 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019 – № 1. – С. 6–11. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10033.

## Study of methoxy-group position influence on compound alm-802 cardiotropic activity

Mokrov G.V., Likhosherstov A.M., Barchukov V.V., Stolyaruk V.N., Tsorin I.B., Vititnova M.B., Kryzhanovskiy S.A., Gudasheva T.A.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Resume.** A new compound ALM-803 (trihydrochloride  $N^1$ -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- $N^2$ -[2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]ethyl]-1,2-ethanediamine) was synthesized as analog of ALM 802, differing from it by the position of the methoxy groups in the phenyl rings. It is established that this structural change leads to the disappearance of anti-ischemic activity and antiarrhythmic activity on the model of aconitine arrhythmia in rats, but the antiarrhythmic activity on models of chloride-calcium arrhythmia and electrical fibrillation of the heart of rats remained (1 mg/kg, intravenously).

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

## For citations:

Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, Stolyaruk VN, Tsorin IB, Vititnova MB, Kryzhanovskiy SA, Gudasheva TA. Study of methoxy-group position influence on compound alm-802 cardiotropic activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;1:6–11. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10033.

## Введение

Поиск и создание новых оригинальных лекарственных средств, обладающих антиаритмическим действием и способных при этом оптимизировать метаболические процессы в ишемизированном миокарде, представляется актуальной задачей. В настоящее время в клинической практике активно используются препараты триметазидин [1]

и ранолазин [2], обладающие свойствами ингибиторов окисления свободных жирных кислот (рис. 1). Эти лекарственные средства обладают высокой антиишемической и антиаритмической активностями, и они успешно применяются при лечении ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, метаболического синдрома, алкогольной кардиомиопатии и других заболеваний сердца [3–6].

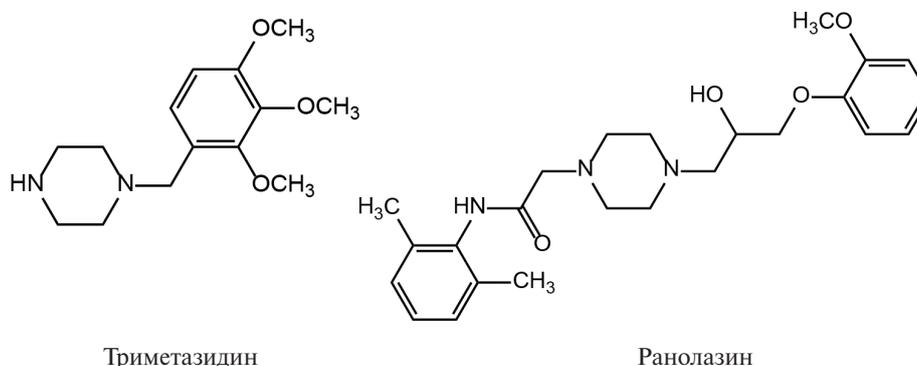


Рис. 1. Структурные формулы триметазидина и ранолазина

### Дизайн и синтез

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» ранее на основе фармакофорной модели, комбинирующей структурные элементы триметазидина и ранолазина, было сконструировано соединение АЛМ-802 (тригидрохлорид  $N^1$ -(2,3,4-триметоксибензил)- $N^2$ -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина) (рис. 2). Данная молекула содержит два ароматических фармакофора (выделено красным) и связывающий их триаза-алкановый линкер (выделено синим).

Исследование кардиотропной активности соединения АЛМ-802 продемонстрировало высокую перспективность этого соединения. В условиях модели субэндокардиальной ишемии у крыс вещество АЛМ-802 (1,0 мг/кг в/в) продемонстрировало выраженную антиишемическую активность, что выражалось в отсутствии депрессии сегмента ST на электрокардиограмме крыс по сравнению с контрольной группой. В этой же дозе (в/в) АЛМ-802 проявило антиаритмическую активность на моделях аконитиновой аритмии, хлоридкальциевой аритмии и электрической фибрилляции.

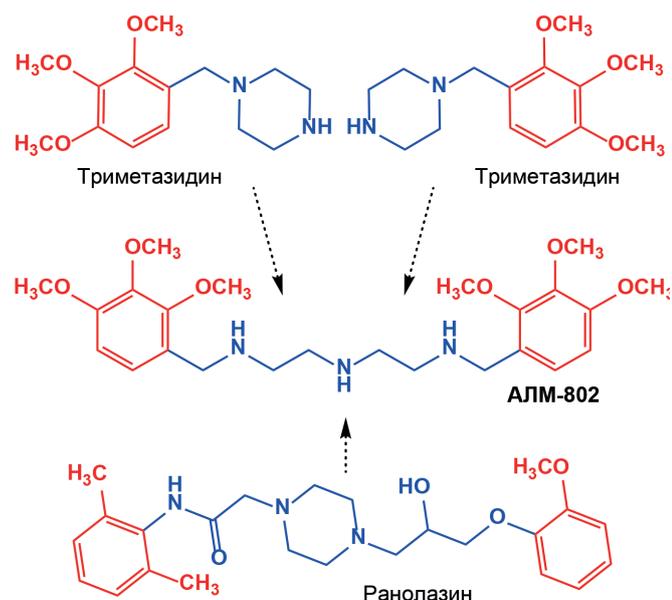


Рис. 2. Конструирование молекулы АЛМ-802 на основании структур триметазидина и ранолазина

С целью оценки влияния строения молекулы АЛМ-802 на его биологическую активность в настоящей работе нами было синтезировано соединение АЛМ-803 (тригидрохлорид  $N^1$ -(3,4,5-триметоксибензил)- $N^2$ -{2-[(3,4,5-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), отличающееся от АЛМ-802 перемещением орто-метокси-групп во вторые мета-положения (рис. 3).

Синтез соединения АЛМ-803 осуществлялся путём восстановительного аминирования 3,4,5-триметоксибензальдегида с диэтилентриамином в соотношении 2:1, соответственно, в этаноле. Восстановление осуществляли путём каталитического гидрирования на палладиевом ката-

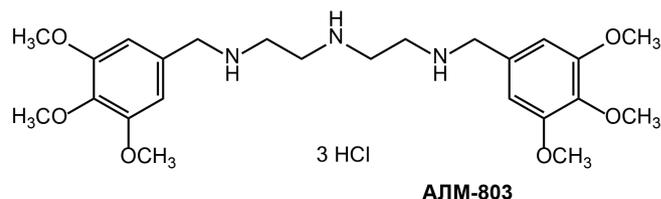


Рис. 3. Соединение АЛМ-803

лизаторе. Выход продукта составил 48 %. Т.пл. 192–195 °С (с разл.). Данные элементного анализа соответствовали расчетной брутто формуле  $C_{24}H_{40}Cl_3N_3O_6H_2O$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO,  $\delta$ , м.д.): 3.24–3.47 (м, 8 H,  $((CH_2)_2)_2N$ ); 3.56, 3.80 (два с, 6 H и 12 H, 6 OMe); 4.15 (с, 4 H, 2  $CH_2Ar$ ); 7.00 (с, 4 H, 4 ArH); 9.82 (уш.с, 3 H, 3 NH).

### 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 ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». 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».

**Определение  $LD_{50}$ .** Значения  $LD_{50}$  соединений изучали на беспородных мышях-самцах при внутрибрюшинном введении. В качестве растворителя использовали апи-рогенную воду для инъекций.  $LD_{50}$  определяли в пяти различных дозах, количество животных в каждой серии 6. Летальность животных оценивали через 24 часа после введения соединений. Значения  $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$  и  $LD_{84}$  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, описанному Yamamoto S, et al. [7]. Для этой цели животным с помощью инъектора «Линеомат» (Россия) внутривенно со скоростью 20 мкг/кг/мин вводили неселективный агонист  $\beta$ -адренорецепторов изопроterenол. Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ (II стандартное отведение) через 5 минут от момента начала инфузии изопроterenола. В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф «Полиспектр 8/EX» (Нейрософт, Россия).

Животные были рандомизированы на 3 группы: 1-я — контроль ( $n = 16$ ); 2-я — соединение АЛМ-802 ( $n = 7$ ); 3-я — соединение АЛМ-803 ( $n = 6$ ). Животным контрольной группы за 2 минуты до начала инфузии изопроterenола внутривенно вводили эквивалентный объём (0,2 мл) физиологического раствора, а животные основных групп по аналогичной схеме получали исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в).

### Модель аконитиновой аритмии [8, 9]

Опыты проводили на беспородных наркотизированных (уретан 1 300 мг/кг, в/б) крысах-самцах массой тела 160–180 г. Животных переводили на искусственное дыхание. Регистровали 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 осциллоскопа фирмы Nihon Konden (Япония). Животных рандомизировали на 3 группы: 1-я — контроль ( $n = 11$ ); 2-я — соединение АЛМ-802 ( $n = 8$ ); 3-я — соединение АЛМ-803 ( $n = 6$ ). В контрольной серии экспериментов определяли минимальную дозу аконитина, вызывающую фатальные нарушения ритма сердца в первые 5 минут от момента его внутривенного введения. Животным опытных групп за 2 минуты до инъекции аконитина вводили исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в). В каждой опытной группе оценивали количество погибших животных в первые 5 минут после введения аконитина.

### Модель хлоридкальциевой аритмии [8, 9]

Опыты проводили на беспородных наркотизированных (уретан 1300 мг/кг, в/б) крысах-самцах массой тела 250–300 г. Животных переводили на искусственное дыхание. Регистровали 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 осциллоскопа фирмы Nihon Konden (Япония). Животные были рандомизированы на 3 группы: 1-я — контроль ( $n = 10$ ); 2-я — соединение АЛМ-802 ( $n = 6$ ); 3-я — соединение АЛМ-803 ( $n = 6$ ). В контрольной серии экспериментов определяли минимальную дозу кальция хлорида, вызывающую фатальные нарушения ритма сердца в

первые 5 минут от момента его внутривенного введения. Животным опытных групп за 2 минуты до инъекции кальция хлорида вводили исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в). В каждой опытной группе оценивали количество погибших животных в первые 5 минут после введения кальция хлорида.

### Модель электрической фибрилляции желудочков сердца [8]

Опыты проводили на анестезированных (уретан, 1300 мг/кг, в/б) беспородных крысах-самцах массой тела 380–420 г. Животных переводили на искусственное дыхание; проводили стернэктомию 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 увеличивающейся интенсивности (длительность импульса 4 мс, частота 50 имп/с) до возникновения фибрилляции. 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 осциллоскопа фирмы Elema-Siemens (Швеция). Животных рандомизировали на 3 группы: 1-я — контроль ( $n = 6$ ); 2-я — соединение АЛМ-802 ( $n = 6$ ); 3-я — соединение АЛМ-803 ( $n = 6$ ). Исследуемые соединения (1 мг/кг, в/в) вводили за 5 минут до определения порога электрической фибрилляции желудочков сердца.

### Статистика

При анализе данных, полученных при исследовании антиишемической активности соединений, нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. 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 среднего арифметического и его стандартной ошибки. При анализе антиаритмической активности статистическую обработку проводили по методу точной вероятности Фишера с учётом множественности сравнений, а при анализе антифибрилляторной активности — с использованием знаково-рангового критерия Вилкоксона.

### Результаты и их обсуждение

Исследование острой токсичности соединения АЛМ-803 показало, что значение LD50 для него составило 131,1 мг/кг, что близко по значению к данному показателю для АЛМ-802 (118,8 мг/кг) (табл. 1).

Таблица 1

Острая токсичность соединений АЛМ-802 и АЛМ-803 (беспородные мыши-самцы, внутрибрюшинное введение)

Соединения	LD16 мг/кг, в/б	LD50 мг/кг, в/б	LD84 мг/кг, в/б
АЛМ-802	98,6 (98,2 99,0)	118,8 (103,0 121,4)	126,9 (126,4 127,4)
АЛМ-803	81 (76 86)	131,1 (99,8 172,0)	212 (199,0 226,0)

Исходя из данных по токсичности в качестве дозы для изучения кардиотропной активности соединения АЛМ-803 была выбрана такая же, в которой ранее изучали АЛМ-802, а именно, 1 мг/кг.

В модели субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопроterenолом, соединение АЛМ-803, в отличие от АЛМ-802, не проявило статистически значимого антиишемического эффекта, что свидетельствует о том, что наличие метокси-группы в орто-положении ароматических фрагментов молекулы является критически важным для этого вида активности (табл. 2).

При исследовании антиаритмической активности было установлено, что на модели аконитиновой аритмии соединения АЛМ-803, в отличие от соединения АЛМ-802, не обладает антиаритмическим эффектом (см. табл. 2). В то же время, на модели хлоридкальциевой аритмии оба соединения обладали равной и выраженной антиаритмической активностью. Также оба вещества обладали высокой антифибрилляторной активностью, увеличивая порог электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс до значений выше 10 мА (см. табл. 2).

Таким образом, перенос метокси-групп из орто-положения фенильных колец молекулы АЛМ-802 в мета-положения соединения АЛМ-803 приводит к исчезновению антиишемической активности и антиаритмической активности в модели аконитиновой аритмии, при этом антиаритмическая активность в моделях хлоридкальциевой аритмии и электрической фибрилляции желудочков сердца сохраняется. Данное наблюдение можно предположительно объяснить следующим образом. Молекула АЛМ-802 может рассматриваться как соединение с многокомпонентным механизмом действия: антиангинальный компонент от прототипа триметазидина и ранолазина и антиаритмический компонент от ранолазина и антиаритмиков IV класса, например, верапамила [10]. Действительно, соединение АЛМ-802 имеет структурное сходство с молекулой верапамила, в которой имеется два 3,4-диметоксифенильных фармакофора, соединенных линейным линкером (рис. 4).

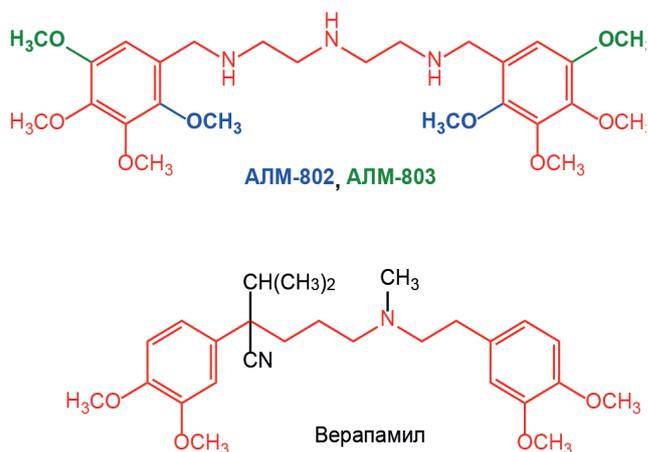


Рис. 4. Структурное сравнение соединений АЛМ-802 и АЛМ-803 с препаратом верапамил

Таблица 2

Антиишемическая и антиаритмическая активность соединений АЛМ802 и АЛМ-803 в дозе 1 мг/кг у беспородных белых крыс-самцов (внутривенное введение)

Соединение	Депрессия сегмента ST после 5 мин инфузии изопроterenола <sup>а</sup> , мВ	Антиаритмическая активность на модели аконитиновой аритмии <sup>б</sup>	Антиаритмическая активность на модели хлоридкальциевой аритмии <sup>б</sup>	Влияние на порог электрической фибрилляции желудочков сердца <sup>в</sup>
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
АЛМ-803	0,17 ± 0,03 (n = 6) p = 0,999	неактивен	4/6 p = 0,008	2/>10 p = 0,018

Примечания: <sup>а</sup> — на ЭКГ во II стандартном отведении (20 мкг/кг/мин изопроterenола в/в в течение 5 минут). <sup>в</sup> — указано по отношению к контролю; <sup>б</sup> — В числителе указано количество выживших животных, в знаменателе объем выборки. <sup>п</sup> — указано по отношению к контролю; <sup>в</sup> — числителе указан исходный уровень, в знаменателе — порог фибрилляции после введения вещества (показаны медианы) (в мА). <sup>п</sup> — указано по отношению к исходному уровню.

В молекуле АЛМ-803 сохраняется ключевой структурный компонент верапамила, однако в ней отсутствуют, вероятно, критические для наличия антиишемической активности орто-метокси группы, которые имеются как в триметазидине, так и в ранолазине. В результате АЛМ-803 проявляет антиаритмическую активность в моделях хлоридкальциевой аритмии и электрической фибрилляции, что характерно для антиаритмиков IV класса, к которым относится верапамил.

### Выводы

Синтезировано новое соединение АЛМ-803 (тригидрохлорид N<sup>1</sup>-(3,4,5-триметоксибензил)-N<sup>2</sup>-{2-[(3,4,5-триметоксибензил)амино]-этил}-1,2-

этандиамина) – аналог АЛМ-802, отличающийся от него положением метокси-групп в фенильных кольцах. Установлено, что это структурное изменение приводит к исчезновению антиишемической активности и антиаритмической активности на модели аконитиновой аритмии у крыс, но при этом антиаритмическая активность на моделях хлоридкальциевой аритмии и электрической фибрилляции желудочков сердца крыс сохраняется (1 мг/кг, внутривенно). Сделано предположение о том, что наблюдаемое изменение спектра кардиотропной активности при переходе от АЛМ-802 к АЛМ-803 обусловлено критичностью наличия орто-метокси групп для антиишемической активности веществ и присутствием ключевого структурного компонента антиаритмика IV класса верапамила в обеих молекулах.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мокров Григорий Владимирович**  
*Автор, ответственный за переписку*  
 e-mail: g.mokrov@gmail.com  
 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

**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

**Mokrov Grigory**  
*Corresponding author*  
 e-mail: g.mokrov@gmail.com  
 ORCID ID: 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  
 PhD, 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

**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

PhD, Senior researcher scientist of laboratory of  
pharmacological screening FSBI «Zakusov Insti-  
tute of Pharmacology», Moscow**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**Kryzhanovskii Sergey**

ORCID ID: 0000-0003-2832-4739

SPIN-code: 6596-4865

Doctor of medical sciences, Head of laboratory of  
pharmacological screening FSBI «Zakusov Insti-  
tute 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 Pharma-  
cology», Moscow**Литература / References**

1. 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
2. Aldakkak M, Camara AK, Heisner JS, et al. Ranolazine reduces Ca<sup>2+</sup> 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
3. 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
4. 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.
5. 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

6. 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

7. Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, Ohashi N. Effect of an orally active Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 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

8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. — М.: — Гриф и К. 2013. [Mironov AN. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Part 1. Moscow. Grif i K. 2013. (In Russ).]

9. 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).]

10. Харкевич Д.А. *Фармакология.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. [Kharkevich DA. *Farmakologiya.* — М.: GEOTAR-MED, 2004. (In Russ).]