

# Антиаритмические свойства монохлоргидрата N-деацетиллаппаконитина

Крыжановский С. А.<sup>1</sup>, Юнусов М. С.<sup>2</sup>, Цорин И. Б.<sup>1</sup>, Барчуков В. В.<sup>1</sup>, Барчукова Е. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

<sup>2</sup> – Уфимский Институт химии ФГБНУ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

**Аннотация.** Цель исследования – изучить антиаритмические свойства монохлоргидрата N-деацетиллаппаконитина. Установлено, что изучаемое вещество эффективно на модели нарушений ритма сердца, вызываемых аконитина гидрохлоридом, но не действует на моделях хлоридкальцевых и реперфузионных фибрилляций желудочков сердца. Изучаемое соединение менее токсично, чем препарат сравнения лаппаконитина гидробромид, и действует в меньших дозах на аконитиновой модели аритмий. Монохлоргидрат N-деацетиллаппаконитина, по-видимому, является антиаритмическим средством I класса по классификации Vaughan Williams.

**Ключевые слова:** монохлоргидрат N-деацетиллаппаконитина; лаппаконитина гидробромид, аритмии; фибрилляции желудочков

## Для цитирования:

Крыжановский С. А., Юнусов М. С., Цорин И. Б., Барчуков В. В., Барчукова Е. И. Антиаритмические свойства монохлоргидрата N-деацетиллаппаконитина. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(2):19–24. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-19-24>

**Поступила:** 18 июля 2021 г. **Принята:** 13 августа 2021 г. **Опубликована:** 10 ноября 2021 г.

## Antiarrhythmic properties of N-Deacetylappaconitine Hydrochloride

Kryzhanovskii SA<sup>1</sup>, Yunusov MS<sup>2</sup>, Tsorin IB<sup>1</sup>, Barchukov VV<sup>1</sup>, Barchukova EI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> – Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, Ufa, Russia

**Abstract.** The aim of the investigation was the research of the N-deacetylappaconitine hydrochloride antiarrhythmic properties. It was found that the studied substance was effective on the cardiac arrhythmias model caused by aconitine hydrochloride, but does not act on the models of calcium chloride-induced arrhythmias and reperfusion ventricular fibrillation. The studied compound is less toxic than the comparison drug lappaconitine hydrobromide and acts in lower doses on the aconitine model of arrhythmias. N-Deacetylappaconitine hydrochloride appears to be a Class I antiarrhythmic agent according to the Vaughan Williams classification.

**Keywords:** N-deacetylappaconitine hydrochloride; lappaconitine hydrobromide; arrhythmias; ventricular fibrillation

## For citations:

Kryzhanovskii SA, Yunusov MS, Tsorin IB, Barchukov VV, Barchukova EI. Antiarrhythmic properties of N-Deacetylappaconitine Hydrochloride. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(2):19–24. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-19-24>

**Received:** July 18, 2021. **Accepted:** August 13, 2021. **Published:** November 10, 2021

## Введение / Introduction

Нарушения ритма сердца являются распространёнными и опасными осложнениями многих заболеваний, в том числе ИБС. Именно поэтому поиск новых эффективных и безопасных антиаритмических средств является одной из приоритетных задач, стоящих перед современной кардиофармакологией. В настоящее время в клинике с успехом применяют антиаритмик лаппаконитина гидробромид (син. аллапинин) – алкалоид, получаемый из растения аконит белоустный (лат. *Aconitum leucostomum*). Согласно классификации Vaughan Williams, лаппаконитина гидробромид относится к антиаритмическим лекарственным средствам IC класса. Антиаритмики IC класса – это т. н. мембраностабилизирующие препараты, являющиеся блокаторами трансмембранных потенциалзависимых быстрых натриевых каналов [1, 2]. Антиаритмическое действие этих препаратов основано на удлинении фаз быстрой и медленной деполяризации. Удлинение фазы быстрой деполяризации увеличивает продолжительность переднего фронта потенциалов действия, а удлинение фазы медленной деполяризации увели-

чивает интервал между ними и уменьшает частоту сокращений сердца [3–5].

Лаппаконитина гидробромид используют для лечения больных с различными наджелудочковыми и желудочковыми тахиаритмиями, в том числе нарушений сердечного ритма при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта. Однако, также как и другие антиаритмики IC класса, он обладает большим количеством побочных эффектов, в том числе и проаритмическим действием [1, 2]. В связи с изложенным, представляется перспективным создание на базе лаппаконитина гидробромид нового оригинального отечественного лекарственного препарата, как минимум, не уступающего по своей целевой эффективности прототипу, но реализующего свое действие в меньших дозах, что потенциально существенно снижает риск возникновения побочных эффектов. Таким потенциальным лекарственным средством может стать монохлоргидрат N-деацетиллаппаконитина (ХДАЛ), являющийся метаболитом лаппаконитина гидробромид (аллапинина).

**Цель исследования / Purpose of the study.** Изучение спектра антиаритмической активности ХДАЛ.

**Материалы и методы / Material and methods**

**Экспериментальные животные / The experimental animals.** Эксперименты выполнены на беспородных белых мышах и крысах самцах, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные содержались в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при контролируемом освещении (12 ч – свет/12 ч – темнота) и постоянной температуре (21–23 °С) со свободным доступом к воде и брикетированному корму в течение 10 суток до начала тестирования. Условия содержания животных соответствовало приказу МЗ РФ № 199н 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 работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утвержденными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

**Используемые вещества / The substances used:** апирогенная вода для инъекций (Solopharm), изотонический 0,9 % раствор натрия хлорида (Красфарм), изопротеренол (Sigma), уретан (Aldrich), кальция хлорид 10 % раствор (ОАО Дальхимфарм), аконитина гидрохлорид (УФИЦ РАН), лаппаконитина гидрохлорид (УФИЦ РАН), монохлоргидрат N-дезацетиллаппаконитина – ХДАЛ (УФИЦ РАН).

**Изучение показателей токсичности / The toxicity indicators studing.** Эксперименты выполнены на беспородных белых мышах самцах массой 18–20 г. Животные были рандомизированы на 10 групп по 6 животных в каждой: 1–5-я получали монохлоргидрат N-дезацетиллаппаконитина в дозах 15; 17,5; 20; 22,5 и 25 мг/кг в/б, соответственно; 6–10-я – лаппаконитина гидрохлорид в дозах 7,5; 10; 12,5; 15 и 20 мг/кг в/б, соответственно. В качестве растворителя использовали апирогенную воду для инъекций. Летальность животных оценивали через 24 часа после введения изучаемых соединений. Показатели токсичности соединений ( $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$ ,  $LD_{84}$ ) и их 95 % ДИ (доверительные интервалы) рассчитывали по Финни с помощью программы «Биостат 2009».

**Изучение антиаритмической активности веществ на модели нарушений ритма сокращений сердца, вызванных аконитина гидрохлоридом / The studying antiarrhythmic activity of substances on the model of cardiac arrhythmias caused by aconitine hydrochloride.** Эксперименты вы-

полнены на беспородных белых крысах самцах массой 160–180 г. Животные были рандомизированы на 6 групп: 1-я ( $n = 8$ ) – контроль для ХДАЛ; 2-я ( $n = 6$ ) получала ХДАЛ (0,5 мг/кг, в/в); 3-я ( $n = 6$ ) получала ХДАЛ (0,25 мг/кг, в/в); 4-я ( $n = 13$ ) – контроль для лаппаконитина гидрохлорида; 5-я ( $n = 6$ ) – лаппаконитина гидрохлорид (0,5 мг/кг, в/в); 6-я ( $n = 6$ ) – лаппаконитина гидрохлорид (0,25 мг/кг, в/в).

Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг, в/б) фиксировали в положении на спине на подогреваемом операционном столике. Катетеризировали левую бедренную вену для введения аконитина и изучаемых соединений. Перед началом эксперимента у животных регистрировали ЭКГ (стандартные отведения, калибровочный сигнал 20 мВ, скорость записи 50 мм/сек, продолжительность записи 60 секунд). В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр 8/В» (Россия). Затем подбирали дозу аконитина гидрохлорида ( $n = 15$  в/в, болюсом), которая во всех экспериментах в пределах 1–2 минут после окончания его введения вызывает смешанную предсердно-желудочковую экстрасистолию; величина подобранной дозы – 30 мкг/кг. После подбора дозы аконитина гидрохлорида во всех сериях экспериментов изучаемые соединения вводили в/в (в 0,2–0,3 мл апирогенной воды для инъекций) за 2 минуты до введения аконитина. Непрерывную регистрацию ЭКГ начинали за 2 минуты до начала введения аконитина или исследуемых соединений и продолжали в течение 20 минут от момента окончания в/в введения аконитина [6].

В каждой экспериментальной группе подсчитывали число животных, у которых возникала политопная экстрасистолия (ПЭС), и число крыс с нарушениями ритма сердца (ПЭС+бигемения).

**Изучение противофибрилляторной активности веществ на модели хлоридкальцевой аритмии / The studying antifibrillatory activity of substances on a calcium chloride arrhythmia model.** Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах самцах массой 200–250 г. Животные были рандомизированы на 4 группы: 1-я ( $n = 7$ ) – контроль для ХДАЛ; 2-я ( $n = 8$ ) получала ХДАЛ (0,5 мг/кг, в/в); 3-я ( $n = 6$ ) – контроль для лаппаконитина гидрохлорида; 4-я ( $n = 6$ ) – получала лаппаконитина гидрохлорид (0,5 мг/кг, в/в).

Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг, в/б) фиксировали в положении на спине на подогреваемом операционном столике. Катетеризировали левую бедренную вену для введения хлорида кальция и изучаемых соединений. Перед началом эксперимента у животных регистрировали ЭКГ (стандартные отведения, калибровочный сигнал 20 мВ, скорость записи 50 мм/сек, продолжительность записи 60 секунд). В качестве регистратора использовали компьютерный электрокардиограф «Поли-Спектр 8/В» (Россия). Затем подбирали дозу хлорида кальция ( $n = 12$ , в/в, болюсом), которая во всех экспериментах в пределах

1–2 минут после окончания его введения вызывает фибрилляцию желудочков сердца. После подбора дозы хлорида кальция во всех сериях экспериментов изучаемые соединения вводили в/в (в 0,2–0,3 мл апирогенной воды для инъекций) за 2 минуты до введения хлорида кальция. Непрерывную регистрацию ЭКГ начинали за 2 минуты до начала введения хлорида кальция или исследуемых соединений и продолжали в течение 20 минут от момента окончания в/в введения хлорида кальция [6].

**Изучение противофибрилляторной активности веществ на модели реперфузионных фибрилляций желудочков сердца у крыс / The studying antifibrillatory activity of substances on a model of reperfusion heart ventricles fibrillation in rats.** Эксперименты выполняли на беспородных белых крысах самцах массой 350–450 г. Животные были рандомизированы на 5 групп: 1-я ( $n = 12$ ) – контроль для ХДАЛ; 2-я ( $n = 14$ ) получала ХДАЛ (0,5 мг/кг, в/в); 3-я ( $n = 5$ ) – ХДАЛ (1,0 мг/кг, в/в); 4-я ( $n = 16$ ) – контроль для лаппаконитина гидробромида (1,0 мг/кг, в/в); 5-я ( $n = 10$ ) – лаппаконитина гидробромид (0,5 мг/кг, в/в).

Наркотизированных (уретан 1300 мг/кг, в/б) животных переводили на искусственное дыхание при помощи аппарата искусственной вентиляции лёгких для мелких животных (Ugo Basele, Италия), после чего производили тороко- и перикардотомию и под левую нисходящую коронарную артерию сразу же после её выхода из-под ушка подводили лавсановую лигатуру. Ишемию миокарда вызывали одномоментной перевязкой коронарной артерии. Через 8 минут лигатуру снимали. Оценивали наличие/отсутствие фибрилляции желудочков сердца в течение 3 минут от момента начала реперфузии. Исследуемые соединения (в/в, в 0,2–0,3 мл апирогенной воды для инъекций), а в контрольной серии – апирогенную воду для инъекций вводили за 5 минут до начала реперфузии. Регистрацию ЭКГ (II стандартное отведение) начинали за минуту до перевязки коронарного сосуда и продолжали в течение всего эксперимента. В работе использовали цифровой электрокардиограф Поли-Спектр-8В (Нейрософт, Россия).

Для оценки противофибрилляторного и антиаритмического действия в каждой группе подсчитывали число животных, у которых возникали: не фибрилляция желудочков сердца (ФЖ), опасные для жизни аритмии (ОЖА) – фибрилляция желудочков сердца или желудочковая тахикардия, экстрасистолия. С помощью балльного шкалирования оценивали тяжесть аритмогенеза: отсутствие аритмий – 0 баллов; экстрасистолия – 1 балл; желудочковая тахикардия – 2 балла; ФЖ с последующим восстановлением ритма – 3 балла; ФЖ, приводящая к остановке сердца – 4 балла.

**Статистическая обработка полученных данных / Statistical analysis.** Измеренные в бинарной шкале данные обрабатывали с помощью метода точной вероятности Фишера с учётом множественности сравнений. Обработку результатов, полученных с использованием

балльного шкалирования, проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Крускалу–Уоллесу с дальнейшим анализом методом множественных сравнений по Данну. Результаты представлены в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

Анализ показателей токсичности изучаемых веществ позволил установить, что ХДАЛ обладает меньшей токсичностью по сравнению с лаппаконитина гидробромидом (табл. 1). Так, если  $LD_{50}$  лаппаконитина гидробромида у мышей в условиях в/б введения была равна 10,2 (8,0÷12,9) мг/кг, то для ХДАЛ этот показатель составлял 20,7 (17,8÷25,5) мг/кг. Таким образом, лаппаконитина гидробромид относится ко 2-му классу токсичности (высокотоксичные соединения), а МХДАЛ – к 3-му классу (умереннотоксичные вещества) [7].

Таблица 1

Показатели токсичности монохлоргидрата N-деацетиллаппаконитина (ХДАЛ) и лаппаконитина гидробромида

Table 1

Toxicity indicators of N-deacetylappaconitin monochlorohydrate (CDAL) and lappaconitin hydrobromide

Вещество / The substance	$LD_{16}$ , мг/кг / mg/kg	$LD_{50}$ , мг/кг / mg/kg	$LD_{84}$ , мг/кг / mg/kg
ХДАЛ	16,3 8,8÷18,6	20,7 17,8÷25,5	26,3 22,7÷56,0
Лаппаконитина гидробромид	7,5 7,2÷7,9	10,2 8,0÷12,9	13,8 13,1÷14,4

Анализ антиаритмических эффектов ХДАЛ и лаппаконитина гидробромида на аконитиновой модели нарушений ритма сердца свидетельствует о том, что оба вещества на данной модели обладают выраженным антиаритмическим действием (табл. 2). Однако ХДАЛ более эффективен по сравнению с лаппаконитина гидробромидом. Так, если в контрольной серии опытов политопная экстрасистолия после введения аконитина гидрохлорида возникали у всех 8 животных, то у крыс, получавших ХДАЛ в дозе 0,5 мг/кг, нарушения ритма сердца в течение всего периода наблюдения отсутствовали ( $n = 6$ ,  $p < 0,001$ ). В группе животных, получавших изучаемое вещество в дозе 0,25 мг/кг, у двух крыс из 6 возникла бигемения ( $p = 0,03$ ), случаи политопной экстрасистолии отсутствовали.

Эталонный препарат – лаппаконитина гидробромид в дозе 0,5 мг/кг также обладал выраженным антиаритмическим эффектом, однако, в отличие от ХДАЛ, лаппаконитина гидробромид в дозе 0,25 мг/кг не предотвращал возникновения аритмий, вызываемых аконитином (табл. 2).

Таблица 2

Влияние ХДАЛ и лаппаконитина гидробромида на нарушения ритма сердца, вызываемые у крыс аконитина гидрохлоридом

Table 2

The effect of CDAL and lappaconitine hydrobromide on cardiac arrhythmias caused by aconitine hydrochloride in rats

Соединение / Substance	Доза, мг/кг /Dose mg/kg	Число крыс в группе /Number of rats in the group	Число крыс с нарушениями ритма / Number of rats with arrhythmias	Число крыс с политопными экстрасистолиями / Number of rats with polytopic extrasystoles
Контроль	—	8	8	8
ХДАЛ	0,5	6	0 $p < 0,001$	0 $p < 0,001$
	0,25	6	2 $p = 0,03$	0 $p < 0,001$
Контроль	—	13	13	13
Лаппаконитина гидробромид	0,5	6	0 $p < 0,001$	0 $p < 0,001$
	0,25	6	4 $p = 0,1754$	3 $p = 0,0618$

Примечание:  $p$  – указано по отношению к контролю.  
Note:  $p$  – indicated in relation to the control.

Таким образом, сравнительное изучение антиаритмической активности эталонного препарата лаппаконитина гидробромида и ХДАЛ на модели аконитиновой аритмии, патогномичной для антиаритмических средств 1 класса по классификации Vaughan Williams, свидетельствует о том, что оба соединения на этой модели обладают антиаритмическим действием, опосредуемым блокадой натриевых каналов [2]. Вместе с тем, ХДАЛ реализует свое антиаритмическое действие в существенно меньшей дозе.

На модели хлоридкальцевой аритмии ни лаппаконитина гидробромид, ни ХДАЛ не предотвращали возникновения летальных фибрилляций желудочков сердца (табл. 3).

Анализ результатов изучения антифибрилляторной активности исследуемых лекарственных веществ на модели реперфузионных аритмий у крыс показал, что ХДАЛ в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг не обладает анти-

аритмическим и противофибрилляторным действием. Лаппаконитина гидробромид в дозе 0,5 мг/кг, напротив, обладал выраженным антиаритмическим и противофибрилляторным эффектом (табл. 4). Так, если в контрольной серии экспериментов аритмии наблюдались у всех 16 крыс, а фатальные фибрилляции желудочков возникали в 12 случаях (что соответствует данным литературы [8]), то у животных, которые получали лаппаконитина гидробромид, аритмии возникали в 6 случаях из 10 ( $p = 0,023$ ), а фатальные фибрилляции желудочков только в 1 случае ( $p = 0,006$ ), при этом тяжесть аритмогенеза снижалась с 3 до 1 балла ( $p = 0,02$ ). Следует отметить, что во всех случаях фатальные фибрилляции желудочков возникали в период реперфузии.

Таким образом, как следует из полученных данных, на модели реперфузионных аритмий у крыс ХДАЛ, в отличие от эталонного препарата лаппаконитина

Таблица 3

Влияние ХДАЛ и лаппаконитина гидробромида на частоту возникновения летальных фибрилляций желудочков сердца, вызываемых кальция хлоридом у наркотизированных (уретан 1300 мг/кг в/б) крыс

Table 3

Effect of CDAL and lappaconitin hydrobromide on the incidence of fatal ventricular fibrillation caused by calcium chloride in anesthetized (urethane 1300 mg/kg i.p.) rats

Вещество / Substanct	Доза, мг/кг /Dose, mg/kg	Число животных в группе /Number of animals in group	Число крыс, у которых возникли летальные ФЖ /The number of rats that have experienced fatal VF
Контроль	—	7	7
ХДАЛ	0,5	8	5 $p = 0,2$
Контроль	—	6	6
Лаппаконитина гидробромид	0,5	6	6 $p = 1,0$

Примечание:  $p$  – указано по отношению к контролю.  
Note:  $p$  – indicated in relation to the control.

Таблица 4

Влияние ХДАЛ и лаппаконитина гидробромида на частоту возникновения ФЖ и других нарушений ритма сердца, вызываемых окклюзией и последующей реперфузией коронарной артерии у крыс, наркотизированных уретаном (1300 мг/кг, в/б)

Table 4

Effect of CDAL and lappaconitin hydrobromide on the incidence of VF and other cardiac arrhythmias caused by occlusion and subsequent reperfusion of the coronary artery in rats anesthetized with urethane (1300 mg/kg, i.p.)

Соединение / Substance	Доза, мг/кг / Dose mg/kg	Число крыс в группе / Number of rats in group	Число крыс с нарушениями ритма сердца / Number of rats with heart rhythm disorders	Число крыс с ОЖА / Number of rats with LTA	Число крыс с ФЖ / Number of rats with VF	Тяжесть аритмогенеза в баллах / Severity of arrhythmogenesis in points
Контроль	—	12	12	11	6	2,5 2÷4
ХДАЛ	0,5	14	13 <i>p</i> = 1,0	9 <i>p</i> = 0,17	6 <i>p</i> = 1,0	2 1÷4 <i>p</i> = 1,0
	1,0	5	5 <i>p</i> = 1,0	5 <i>p</i> = 1,0	3 <i>p</i> = 1,0	4 2÷4 <i>p</i> = 1,0
Контроль	—	16	16	13	12	3 3÷3
Лаппаконитина гидробромид	0,5	10	6 <i>p</i> = 0,023	2 <i>p</i> = 0,01	1 <i>p</i> = 0,006	1 0÷1 <i>p</i> = 0,020

*Примечание:* В столбце «Тяжесть аритмогенеза в баллах» представлены медианы и нижний и верхний квартили; *p* – указано по отношению к контролю.  
*Note:* The column «Severity of arrhythmogenesis in points» shows the medians and the lower and upper quartiles; *p* is indicated in relation to the control.

гидробромида, не проявляет антиаритмическую и противофибрилляторную активность.

эталонного препарата лаппаконитина гидробромида, не эффективен на модели реперфузионных нарушений ритма.

### Заключение / Conclusion

ХДАЛ обладает меньшей токсичностью по сравнению с эталонным препаратом IC класса лаппаконитина гидробромидом, при этом высокоэффективен на модели аконитиновой аритмии, которая патогномонична для антиаритмических средств I класса по классификации Vaughan Williams. На модели хлоридкальциевой аритмии, патогномоничной для антиаритмических средств IV класса, ХДАЛ, так же как лаппаконитина гидробромид, противофибрилляторным действием не обладает. ХДАЛ, в отличие от

### Выводы / Conclusions

1. ХДАЛ обладает выраженным антиаритмическим эффектом на модели нарушений ритма сердца, вызываемых аконитина гидрохлоридом. Вещество не действует на хлоридкальциевой модели аритмий и модели реперфузионных фибрилляций желудочков сердца.

2. ХДАЛ, по-видимому, является антиаритмическим средством I класса по классификации Vaughan Williams.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Крыжановский Сергей Александрович**  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: SAK-538@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>  
SPIN-код: 6596-4865  
д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Kryzhanovskii Sergey A.**  
Corresponding autor  
e-mail: SAK-538@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>  
SPIN code: 6596-4865  
Dr. Sci. (Med.), Head of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Юнусов Марат Сабирович**

SPIN-код: 4308-3287

д. х. н., профессор, академик РАН, гл. н. с.  
УФИХ УФИЦ РАН, Уфа, Россия**Yunusov Marat S.**

SPIN code: 4308-3287

D. Sci. in Chemistry, academician of RAS, Chief  
researcher, Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS**Цорин Иосиф Борисович**ORCID ID: <https://orcid.org/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,  
Россия**Tsorin Iosif B.**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

SPIN code: 4015-3025

D. Sci. in Biology, Leading researcher of labora-  
tory of pharmacological screening FSBI «Zakusov  
Institute of Pharmacology», Moscow, Russia**Барчуков Владимир Валерьевич**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>

SPIN-код: 6743-4280

н. с. лаборатории фармакологического  
скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова», Москва, Россия**Barchukov Vladimir V.**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>

SPIN code: 6743-4280

Research scientist of laboratory of pharmacologi-  
cal screening FSBI «Zakusov Institute of Pharma-  
cology», Moscow, Russia**Барчукова Елена Игоревна**м. н. с. лаборатории фармакологического  
скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова», Москва, Россия**Barchukova Elena I.**Research Assistant of laboratory of pharmacologi-  
cal screening FSBI «Zakusov Institute of Pharma-  
cology», Moscow, Russia**Литература / References**

1. Фогорос Р.М. Антиаритмические средства. — М.: «Бином»; 1999. — 189 с. [Fogoros R.M. Antiarrhythmic drugs. Moscow: «Binom»; 1999. (In Russ).]
2. Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Антиаритмические лекарственные средства. — М.: Издательский центр «Академия»; 2008. — 206 с. [Kryzhanovskii SA, Vititnova MB. Antiarrhythmic drugs. Moscow: Izdatel'skii tsentr «Akademiya»; 2008. (In Russ).]
3. Соловьян А.Н., Михалева Т.В., Михалев К.А. Классификация и механизмы действия антиаритмических препаратов. *Ліки України*. 2015;190(4):12–20. [Solov'yan AN, Mikhaleva TV, Mikhalev KA. Klassifikatsiya i mekhanizmy deistviya antiarrhythmic drugs. *Liki Ukraini*. 2015;190(4):12–20. (In Ukraine).]
4. Issa Z, Miller J, Zipes D. Clinical arrhythmology and electrophysiology: A companion to Braunwald's heart disease. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
5. Burashnikov A, Antzelevitch C. Role of late sodium channel current block in the management of atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(1):79–89. DOI: 10.1007/s10557-012-6421-1.

6. Галенко-Ярошевский П.А., Каверина Н.В., Камкин А.Г., Тарилова А.И., Богус С.К., Шейх-заде Ю.Р. Методические рекомендации по доклиническому изучению антиаритмических лекарственных средств. — В кн. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Часть I. — М.: Гриф и К; 2013. — 385–416. [Galenko-Yaroshevskii PA, Kaverina NV, Kamkin AG, Tarilova AI, Bogus SK, Sheikh-zade YuR. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu antiarrhythmic drugs. — V kn. «Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv». Chast' I. Moscow: Grif i K; 2013. (In Russ).]
7. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — Вып. 13, Л.: «Медицина»; 1973. — С. 47–51. [Sidorov K.K. Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv. Vyp.13, Leningrad: «Meditsina»; 1973. (In Russ).]
8. Krzeminski T, Grzyb J, Kurcok A, Brus R. Ischemia and reperfusion-induced early arrhythmias in vivo: cardioprotective effects of difibrotide. *Pol. J. Pharmacol. and Pharm.* 1992;44(Suppl.):169–170.