

Влияние анксиолитика фабомотизола на временные параметры деполяризации предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда

Смирнова С. Л.¹, Рощевская И. М.², Цорин И. Б.², Крыжановский С. А.²

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Кomi научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, Российская Федерация

² – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель работы – изучение методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии влияния анксиолитика фабомотизола (15 мг/кг, в/в) на деполяризацию предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда. Методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии исследована последовательность деполяризации эпикарда предсердий беспородных крыс в острейшую фазу инфаркта миокарда, вызванного перевязкой передней ветви левой коронарной артерии при одновременном введении агониста σ_1 -рецепторов фабомотизола. Выявлены существенные различия временных характеристик деполяризации предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда у контрольных животных и животных, получивших фабомотизол. У крыс на фоне фабомотизола изменения времени начала деполяризации эпикарда, перехода волны возбуждения от правого к левому предсердию и окончания деполяризации по сравнению с исходным состоянием происходят к 5-й минуте после перевязки коронарного сосуда, в процессе дальнейшего развития острого инфаркта миокарда изменения временных параметров не наблюдаются. У животных контрольной группы изменения временных параметров деполяризации предсердий после перевязки коронарного сосуда развиваются к 10-й минуте после перевязки и продолжают изменяться по мере развития острого инфаркта миокарда. Анксиолитик фабомотизол в острейшей фазе инфаркта миокарда изменяет временные параметры деполяризации предсердий, предотвращая развитие фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; эпикард предсердий; деполяризация; агонист σ_1 -рецепторов фабомотизол

Для цитирования:

Смирнова С. Л., Рощевская И. М., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Влияние анксиолитика фабомотизола на временные параметры деполяризации предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):20–25. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-20-25>

Поступила: 21 октября 2022 г. **Принята:** 06 ноября 2022 г. **Опубликована:** 24 декабря 2022 г.

Effect of the anxiolytic fabomotizol on the time parameters of atrial depolarization in the acute phase of myocardial infarction

Smirnova SL¹, Roshchevskaya IM², Tsorin IB², Kryzhanovskii SA²

¹ – Federal Research Center "Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", Syktyvkar, Russian Federation

² – FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the work is to study the effect of the anxiolytic fabomotizole (15 mg/kg, i.v.) on atrial depolarization in the acute phase of myocardial infarction using the method of synchronous multichannel cardioelectrochronotopography. Synchronous multichannel cardioelectrochronotopography was used to study the sequence of depolarization of the atrial epicardium in outbred rats during the acute phase of myocardial infarction caused by ligation of the anterior branch of the left coronary artery with simultaneous administration of the σ_1 -receptor agonist fabomotizole. Significant differences in the temporal characteristics of atrial depolarization in the acute phase of myocardial infarction were revealed in control animals and animals treated with fabomotizol. In rats against the background of fabomotizol, changes in the time of the onset of epicardial depolarization, the transition of the excitation wave from the right to the left atrium, and the end of depolarization, compared with the initial state, occur by the 5th minute after the ligation of the coronary vessel; in the process of further development of acute myocardial infarction, changes in time parameters are not observed. In animals of the control group, changes in the time parameters of atrial depolarization after coronary vessel ligation develop by 10 minutes after ligation and continue to change as acute myocardial infarction develops. Anxiolytic fabomotizol in the most acute phase of myocardial infarction changes the time parameters of atrial depolarization, preventing the development of atrial fibrillation.

Keywords: acute myocardial infarction; atrial epicardium; depolarization; σ_1 -receptor agonist fabomotizol

For citations:

Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Effect of the anxiolytic fabomotizol on the time parameters of atrial depolarization in the acute phase of myocardial infarction. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):20–25. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-20-25>

Received: October 21, 2022. **Accepted:** November 06, 2022. **Published:** December 24, 2022.

Введение / Introduction

Инфаркт миокарда левого желудочка – острая социально значимая проблема, приводящая к резкому снижению трудоспособности населения и ранней инвалидизации. Одним из механизмов возникновения фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда является повышение давления и растяжение левого предсердия в условиях острой левожелудочковой недостаточности вследствие обширного поражения миокарда [1, 2]. Перенапряжение и дилатация пред-

сердий происходит на фоне перегрузки давлением, что увеличивает нарушения электрофизиологических процессов кардиомиоцитов [3]. Дилатация полостей предсердий способствует повышению риска развития наджелудочковых аритмий и фибрилляции предсердий [4], которая при остром инфаркте миокарда диагностируется более чем в 20 % случаев [5, 3].

Другими факторами риска возникновения фибрилляции предсердий при ОИМ является наличие регургитации митрального клапана и чрезмерная нейромональная активация и воспаление [6]. В частности,

острая ишемия приводит к значительному увеличению уровня аденозина, снижению продолжительности потенциала действия, уменьшению рефрактерного периода и возникновению фибрилляции предсердий [7].

В ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» под руководством академика РАН *Середенина С. Б.* создан и фармакологически изучен оригинальный анксиолитик фабомотизол (афобазол), который кроме анксиолитической активности, обладает кардиопротективным действием [8]. В экспериментах на различных моделях, воспроизводящих острую и хроническую ишемию миокарда, показано, что фабомотизол проявляет выраженную антиишемическую и антиаритмическую активность [9, 10]. Однако механизмы, за счёт которых фабомотизол оказывает антиаритмическое действие, остаются до конца не выясненными.

Цель работы — изучение методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии влияния анксиолитика фабомотизола на деполяризацию предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда.

Материалы и методы / Materials and methods

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах, массой 250–300 г, которые содержались в виварии в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 09.06.2003 «Об учреждении правил лабораторной практики». Животные были получены из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, и прошли 20-суточный карантин в виварии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Животных содержали в индивидуальных клетках (370 × 200 × 150 мм) в соответствии с нормами размещения в условиях контролируемого освещения (12 ч света / 12 ч темноты) с принудительной 16-кратной в час вентиляцией, при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 40–70 % на подстилке из простерилизованных древесных стружек. Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Все манипуляции выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, правилами Европейской Конвенции ETS 123, на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, а также в соответствии с Правилами работы с животными, утверждёнными биоэтической комиссией ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Протокол № 1 от 4 октября 2016 г.). Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1

(стандартный брикетированный корм ПК-120-1; ООО «Лабораторснаб», РФ).

Методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии исследовали последовательность деполяризации эпикарда предсердий беспородных крыс в острейшую фазу инфаркта миокарда на фоне введения фабомотизола.

Животных рандомизировали на 2 группы: животным 2-й группы ($n = 9$) сразу же после перевязки коронарной артерии вводили фабомотизол (15 мг/кг, в/в) в 0,3 мл изотонического раствора натрия хлорида; а животным 1-й группы ($n = 5$) — эквивалентный объём изотонического раствора натрия хлорида.

Крыс наркотизировали комбинацией золетила (100 мг/кг, в/м) и уретана (650 мг/кг, в/б), проводили трахеотомию и переводили животных на искусственное дыхание. Частоту и глубину дыхания подбирали индивидуально для каждого животного. После вскрытия грудной клетки и обнажения сердца на эпикард обоих предсердий накладывали многоканальные поверхностные электроды для синхронной регистрации 24 униполярных эпикардальных электрограмм (ЭГ). Синхронно с эпикардальными предсердными ЭГ регистрировали биполярные ЭКГ в отведениях от конечностей.

Перевязывали переднюю ветвь левой коронарной артерии на 0,5–1 мм ниже её выхода из-под ушка левого предсердия и одновременно водили животным 1-й группы — физиологический раствор, животным 2-й группы — фабомотизол. Множественные эпикардальные ЭГ регистрировали до перевязки коронарного сосуда и введения растворов (0 мин) и спустя 2, 5, 10, 15, 20 минут.

Данные обрабатывали при помощи системы «Кардиоинформ» [Роцевский, 2005]. Момент прихода волны возбуждения в каждую точку отведения определяли по минимуму первой производной потенциала по времени и строили хронотопографическую карту последовательности деполяризации предсердий. Время определяли в мс относительно пика R на ЭКГ во II отведении от конечностей.

При проведении экспериментов использовали изотонический раствор натрия хлорида (ПАО «Красфарма», Россия), золетил («Vilbac», Франция), фабомотизол (ERREGIERRE S.p.A., Италия), уретан («Acros Organics», Индия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Отличие показателей в различные временные точки (динамика изменений) проводили с помощью критерия Фридмана и апостериорного критерия Фишера (LSD), а отличие показателей между группами в каждой временной точке с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представляли в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение.

Результаты / Results

До перевязки коронарной артерии волна возбуждения по эпикарду предсердий у всех животных равномерно распространяется от области синусно-предсердного узла, расположенного около верхней полой вены, по правому и левому предсердиям. Спустя $5 \pm 1,5$ мс после начала возбуждения области верхней полой вены, волна деполяризации по межпредсердной перегородке переходит в среднюю часть левого предсердия. По левому предсердию волна возбуждения распространяется равномерно, деполяризуя ушко левого предсердия. На дорсальной стороне в области лакун лёгочных вен в левом предсердии заканчивается деполяризация обоих предсердий. Длительность деполяризации эпикарда обоих предсердий у всех исследованных крыс составляет 12 ± 4 мс (рис. 1).

У животных контрольной группы выявлено более раннее, по сравнению с исходным состоянием перед перевязкой коронарного сосуда, формирование очага начальной деполяризации на субэпикарде предсердия в области верхней полой вены относительно пика R_{II} . Достоверно более ранним формирование очага начальной деполяризации (за 68 мс ($63 \div 68$ мс пика R_{II})) становится к 10-й минуте ОИМ (см. рис. 1) и сохраняется в течение 20-минутной острейшей фазы ОИМ (68,5 мс ($62,7 \div 74,5$ мс)). После перевязки коронарного сосуда волна возбуждения у контрольных животных переходит с правого на левое предсердие (см. рис. 1) существенно позже, чем в исходном состоянии (52,25 мс ($48,25 \div 57,25$ мс)), к 10-й минуте (62,25 мс ($54,5 \div 64,5$ мс)) изменения становятся достоверными и сохраняются таковыми до 20-й минуты (62,75 мс ($54 \div 67,25$ мс)). Деполяризация правого предсердия заканчивается после перевязки сосуда позже (55 мс ($49,75 \div 59,5$ мс)), изменения становятся достоверными к 10-й минуте ОИМ (61 мс ($58,5 \div 63$ мс)) и остаются увеличенными до окончания эксперимента (63 мс ($56,25 \div 69,25$ мс)). Длительность деполяризации правого предсердия (5 мс ($5 \div 6,25$ мс)), левого (5,25 мс ($4,75 \div 5,75$ мс)), обоих предсердий, с учётом времени перехода (12,5 мс ($12,25 \div 13$ мс)), практически не изменялись после перевязки сосуда. Длительность деполяризации левого предсердия (4 мс ($3,75 \div 4,75$ мс)) и общая длительность деполяризации обоих предсердий (12,5 мс ($9,25 \div 14$ мс)) изменялась после перевязки сосуда незначительно (см. рис. 1).

У крыс опытной 2-й группы, получавших фабомотизол, на 2-й минуте после перевязки сосуда выявлено достоверно более раннее, относительно исходного состояния, формирование области начальной активации в области синусно-предсердного узла (56,25 мс ($55,25 \div 57,5$ мс)). Более раннее формирование области начальной активации сохраняется практически неизменным до окончания эксперимента (60 мс ($56 \div 62,25$ мс)) (см. рис. 1). Переход волны возбуждения с правого на левое предсердие у животных опытной группы происходит

существенно раньше относительно исходного состояния, сразу после перевязки коронарного сосуда (50 мс ($48,5 \div 55,75$ мс)) и практически не изменяется в течение дальнейшего развития ОИМ — 53,5 мс ($51,5 \div 59$ мс). Правое предсердие у крыс 2-й группы полностью деполяризуется существенно раньше (53 мс ($49 \div 53$ мс)), чем в исходном состоянии до перевязки (48 мс ($47,5 \div 50$ мс)), начиная со 2-й минуты ОИМ, но практически не изменяется в течение последующих 18 минут (52 мс ($50,25 \div 58,5$ мс)). Время окончания деполяризации левого предсердия изменяется аналогичным образом: от исходного состояния (44,25 мс ($42,25 \div 47$ мс)) достоверно изменяется ко 2-й минуте после перевязки (47 мс ($43,5 \div 51,25$ мс)) и остаётся неизменным до окончания 20-минутного периода.

У животных, получавших фабомотизол и физиологический раствор, после перевязки коронарного сосуда длительность деполяризации правого, левого, обоих предсердий практически не изменялась на протяжении всего периода наблюдения. У животных, получавших фабомотизол, длительность деполяризации предсердий составила в исходном состоянии: правого (4 мс ($3,25 \div 7,5$ мс)), левого (5,25 мс ($4,5 \div 5,5$ мс)), обоих предсердий (10,5 мс ($8,5 \div 12,5$ мс)), спустя 20 минут после воспроизведения ОИМ: правого — 4,5 мс ($4,25 \div 5,5$ мс), левого — 5,5 мс ($3,5 \div 6$ мс), обоих предсердий — 11 мс ($8,5 \div 13,75$ мс).

Обсуждение / Discussion

Исследования выявили существенные различия во временных характеристиках деполяризации предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда у контрольных животных и животных, получивших фабомотизол.

У контрольных животных с ОИМ на первых минутах после окклюзии сосуда момент образования области начальной активации на эпикарде в зоне синусно-предсердного узла практически не изменяется, а начиная с 5 минуты воздействия, время достоверно увеличивается по сравнению с исходным состоянием. У животных, получавших фабомотизол, образование области начальной активации на эпикарде в зоне синусно-предсердного узла на 1-й минуте после окклюзии происходит раньше, чем в до перевязки, но далее практически не изменяется (см. рис. 1).

Начиная с 5-й минуты после окклюзии коронарного сосуда, выявлена существенная разница во времени формирования области начальной активации между животными, получавшими физиологический раствор и фабомотизол: у контрольных животных волна возбуждения переходит с правого на левое предсердие в первые минуты после окклюзии сосуда практически в то же время, что и в исходном состоянии, а с 10-й минуты — существенно раньше; у крыс, получавших фабомотизол, время перехода волны возбуждения с правого на левое предсердие в период с 10-й по 20-ю минуту после перевязки сосуда практически не изменяется (см. рис. 1),

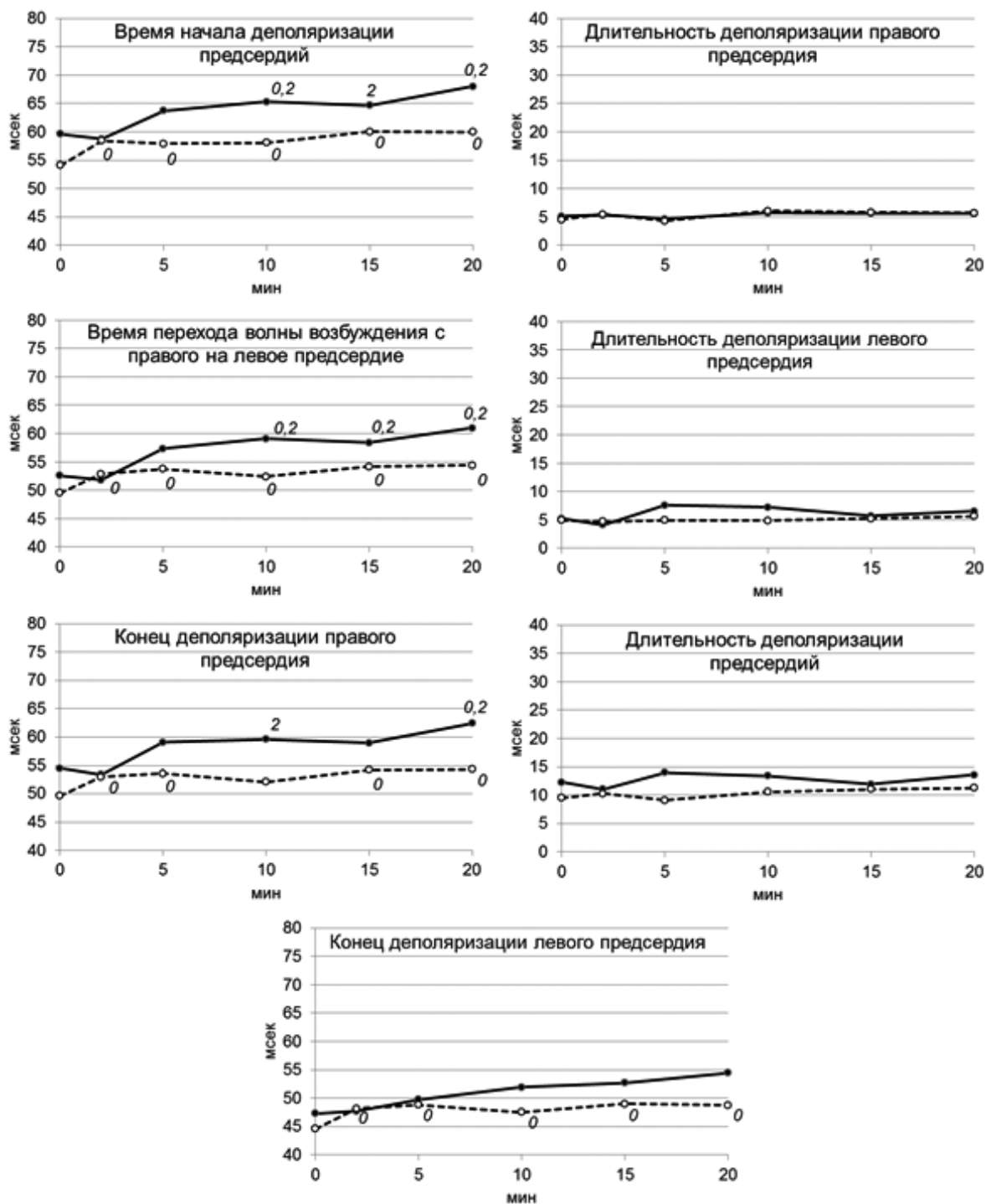


Рис. 1. Динамика изменения временных показателей деполяризации эпикарда предсердий крыс в острой фазе инфаркта миокарда у контрольных животных и получавших фабомотизол

Примечания: По оси ординат на графиках «время начала деполяризации предсердий», «время перехода волны возбуждения с правого на левое предсердие», «конец деполяризации правого предсердия» и «конец деполяризации левого предсердия» указано абсолютное время в мс до пика зубца R_{II}; Сплошная линия – контрольные животные, пунктирная линия – животные получавшие фабомотизол; 0, 2 – различия значимы по сравнению с показателем у интактных животных (0) и 2-й минуте (2) после перевязки коронарной артерии (апостериорный критерий Фишера) $p < 0,05$.

Fig. 1. Dynamics of changes in time parameters of depolarization of the atrial epicardium in rats in the acute phase of myocardial infarction in control animals and with the introduction of fabomotizole

Notes: The y-axis on the graphs «time of onset of atrial depolarization», «time of transition of the excitation wave from the right to the left atrium», «end of depolarization of the right atrium» and «end of depolarization of the left atrium» shows the absolute time in ms to the peak of the R_{II} wave; Solid line – control animals, dotted line – animals receiving the fabomotizole; 0, 2 – differences are significant compared with the data in intact animals (0) and at the 2nd minute (2) after coronary artery ligation (Fisher's posterior test), $p < 0.05$.

что свидетельствует о разнонаправленном изменении времени перехода волны возбуждения у животных контрольной и опытной групп.

Изменение времени окончания деполяризации правого предсердия у животных контрольной и опытной группы также происходит разнонаправлено: начиная с 5-й минуты после окклюзии коронарного сосуда изменения времени окончания деполяризации правого предсердия становятся существенно большими у контрольных крыс с ОИМ, тогда как у животных, получивших фабомотизол, практически не изменяются (см. рис. 1).

У контрольных крыс в острейшую фазу инфаркта миокарда, в отличие от крыс, получивших фабомотизол, наблюдается существенное увеличение времени: начала деполяризации эпикарда предсердий; перехода волны возбуждения от правого к левому предсердию; окончания деполяризации предсердий в течение 20 минут после пережатия коронарного сосуда, тогда как у крыс, получивших фабомотизол, после 5-й минуты после воспроизведения ОИМ не происходит дальнейшего изменения времени начала деполяризации эпикарда предсердий, перехода волны возбуждения от правого к левому предсердию и окончания деполяризации предсердий.

Ранее в модельных экспериментах, воспроизводящих аконитиновую, хлоридкальциевую, ваготоническую и реперфузионную аритмии, было показано, что анксиолитик фабомотизол (10–15 мг/кг, в/в) проявляет выраженную антиаритмическую активность [11, 12]. Антиаритмические эффекты фабомотизола реализуются на уровне сердечной мышцы и полностью блокируются антагонистами σ_1 -рецепторов [13]. При помощи метода множественного картирования электрического поля сердца изучены тонкие электрофизиологические механизмы, лежащие в основе антиаритмического действия фабомотизола. Эти результаты позволяют говорить о том, что анксиолитик фабомотизол в условиях острой ишемии миокарда может предотвратить/купировать фибрилляцию предсердий. Полученные данные хорошо согласуются с результатами ранее проведенных экспериментов, свидетельствующих о том, что фабомотизол эффективно препятствует развитию

фибрилляции предсердий на модели ваготонической фибрилляции предсердий у кошек [12], и данными о том, что систематическая экспериментальная терапия агонистом σ_1 -рецепторов соединением SA4503 препятствует развитию фибрилляции предсердий у крыс с депрессией [14].

Изменения внутри- и межпредсердного проведения возбуждения могут играть важную роль в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий. Сглаживание фабомотизолом выявленных изменений соотношений деполяризации правого и левого предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда свидетельствует о наличии у препарата антиаритмического действия.

Заключение / Conclusion

Выявлены существенные различия во временных характеристиках деполяризации предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда у животных, получивших фабомотизол, и контрольных животных. У крыс, получивших фабомотизол, основные изменения временных параметров деполяризации предсердий происходят только в течение первых пяти минут после перевязки коронарного сосуда и введения препарата. В период дальнейшего развития острейшей фазы инфаркта миокарда изменений временных параметров деполяризации предсердий не происходит. У контрольных крыс в острейшую фазу инфаркта миокарда, в отличие от крыс, получивших фабомотизол, наблюдается существенное увеличение времени: начала деполяризации эпикарда предсердий; перехода волны возбуждения от правого к левому предсердию; окончания деполяризации предсердий с 10-й по 20-ю минуты после пережатия коронарного сосуда. Таким образом показано, что анксиолитик фабомотизол в условиях острейшей фазы инфаркта миокарда может предотвратить развитие фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Смирнова Светлана Леонидовна

e-mail: smirnova.sl@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-2444>

SPIN-код: 7341-0013

к. б. н., зав. отделом сравнительной кардиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Российская Федерация

Smirnova Svetlana L.

e-mail: smirnova.sl@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-2444>

SPIN code: 7341-0013

PhD, Cand. Sci. Biology, head of the department Comparative Cardiology FRC Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russian Federation

Рощевская Ирина Михайловна**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: compcard@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>

SPIN-код: 5424-2991

д. б. н., член-корреспондент РАН, г. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Цорин Иосиф Борисович

e-mail: tsorin@yandex.ru

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, Российская Федерация

Крыжановский Сергей Александрович

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, Российская Федерация

Roshchevskaya Irina M.**Corresponding author**

e-mail: compcard@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>

SPIN code: 5424-2991

Dr. Sci. (Biol.), Corresponding Member RAS, Chief Researcher of the Laboratory of Pharmacological Screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Tsorin Iosif B

e-mail: tsorin@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Kryzhanovskii Sergey A.

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, Russian Federation

Список литературы / References

1. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, et al. Atrial fibrillation in inferior wall Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67(13):1135–1136. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90879-p.
2. Tilling L, Clapp B. Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis. *Int J Clin Pract.* 2009;63(5):680–682. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02061.x.
3. Шевченко А.С., Шукина Е.В., Алешечкин П.А. Влияние электрической активности миокарда на формирование фибрилляции предсердий у пациентов в постинфарктный период. *Актуальные проблемы медицины.* 2022;45(2):141–151. [Shevchenko AS, Schukina EV, Alyoshechkin PA Influence of electrical activity of the myocardium on the formation of atrial fibrillation in patients in the postinfarction period. *Challenges in Modern Medicine.* 2022;45(2):141–151. (In Russ).]. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-2-141-151.
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet.* 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
5. Бородашкина СЮ, Протасов КВ. Клинико-патогенетические особенности инфаркта миокарда у больных фибрилляцией предсердий. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(5):31–39. [Borodashkina SY, Protasov KV. Clinical and pathogenetic features of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *Siberian Medical Review.* 2020;(5):31–39. (In Russ).]. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-31-39.
6. Bahouth F, Mutlak D, Furman M, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart.* 2010;96(9):683–688. DOI: 10.1136/hrt.2009.183822.
7. Kabell G, Buchanan LV, Gibson JK, et al. Effects of adenosine on atrial refractoriness and arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 1994;28(9):1385–1389. DOI: 10.1093/cvr/28.9.1385.
8. Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Середенин С.Б. Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика афобазола. *Терапевт.* 2012;(1):32–40. [Kryzhanovskii SA, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Seredenin SB. Pleiotropic (cardiotropic) effects of the anxiolytic afobazole. *Therapist.* 2012;(1):32–40. (In Russ).].
9. Крыжановский С.А., Сорокина А.В., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Мирошкина И.А., Цорин И.Б., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Изучение

антиишемического действия «Афобазола» в условиях экспериментального инфаркта миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2010;150(9):284–287. [Kryzhanovskii SA, Sorokina AV, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Miroshkina IA, Tsorin IB, Durnev AD, Seredenin SB. Study of anti-ischemic effect of afobazole in experimental myocardial infarction. *Bull Experim Biol Med.* 2010;150(9):284–287. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-011-1131-4.

10. Цорин И.Б., Барчуков В.В., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А., Середенин С.Б. Изучение противоишемической активности фабомотизола гидрохлорида в условиях эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019;167(5):573–576. [Tsorin IB, Barchukov VV, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA, Seredenin SB. Anti-ischemic activity of fabomotizole hydrochloride under conditions of endothelial dysfunction. *Bull Experim Biol Med.* 2019;167(5):634–636. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x.

11. Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А. Изучение эффектов афобазола на модели реперфузионных аритмий. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2010;(4):41–45. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA. Investigation of Afobazol Effects on a Model of Reperfusion Arrhythmias. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2010;(4):41–45. (In Russ).].

12. Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Оценка эффективности афобазола на модели ваготонической фибрилляции предсердий. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2010;(4):49–52. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Evaluation of Afobazol Efficiency on a Model of Vagotonic Atrial Fibrillation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2010;(4):49–52. (In Russ).].

13. Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Изучение противofiбрилляторной активности афобазола у животных с интактным и денервированным миокардом. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2010;(4):45–48. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Study of the antifibrillatory activity of afobazole in animals with intact and denervated myocardium. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2010;(4):45–48. (In Russ).].

14. Liu X, Qu C, Yang H, et al. Chronic stimulation of the Sigma-1 receptor ameliorates autonomic nerve dysfunction and atrial fibrillation susceptibility in a rat model of depression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(6): H1521–H1531. DOI: 10.1152/ajpheart.00607.2017.