

Комбинированное воздействие фабомотизола и соединения АЛМ-802 на деполяризацию предсердий в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс

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

¹ — ФГБУН Федеральный исследовательский центр

«Кому научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, Российская Федерация

² — ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) является основной причиной летальности при хроническом алкоголизме, что во многом связано с высоким риском развития злокачественных нарушений сердечного ритма. Поиск новых лекарственных средств, в том числе обладающих выраженной антиаритмической активностью, представляется актуальным. **Цель** исследования: изучение влияния комбинированной терапии фабомотизолом и соединением АЛМ-802 на деполяризацию предсердий в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс. **Методы.** Изучена последовательность деполяризации эпикарда предсердий у крыс в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии, получавших после окончания 24-недельной алкоголизации ежедневно в течение 28 дней комбинацию фабомотизола и соединения АЛМ-802 или апирогенную воду внутривентриально. **Результаты.** В результате 28-дневного комбинированного действия фабомотизола и соединения АЛМ-802 у животных с алкогольной кардиомиопатией исчезают дополнительные области ранней активации в области лакун лёгочных вен, формирующиеся в период 24-недельной алкоголизации, риск предсердных аритмий минимизирован, восстанавливается последовательное распространение волны деполяризации от области синусно-предсердного узла, близкое к таковому у контрольных животных.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия; фабомотизол; соединение АЛМ-802; деполяризация предсердий

Для цитирования:

Смирнова С. Л., Рощевская И. М., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Комбинированное воздействие фабомотизола и соединения АЛМ-802 на деполяризацию предсердий в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):14–19. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-14-19>

Поступила: 27 апреля 2023 г. **Принята:** 30 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Combined effect of fabomotizol and the compound ALM-802 on atrial depolarization in a translational model of alcoholic cardiomyopathy in rats

© Svetlana L. Smirnova¹, Irina M. Roshchevskaya², Vladimir V. Barchukov², Iosif B. Tsorin², Sergey A. Kryzhanovskii²

¹ — FRC "Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", Syktyvkar, Russian Federation

² — FSBI "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Alcoholic cardiomyopathy (ACMP) is the leading cause of mortality in chronic disease, which is largely associated with an increased risk of developing malignant diseases of the cardiovascular disease. Search for new drugs, including those exhibiting pronounced antiarrhythmic activity, supposed relevance. **Objective.** To study the effect of combination therapy with fabomotizole and ALM-802 on atrial depolarization in a translational model of alcoholic cardiomyopathy in rats. **Methods.** The sequence of depolarization of the atrial epicardium was studied in rats in a translational model of alcoholic cardiomyopathy, which received a combination of fabomotizole and compound ALM-802 daily for 28 days after the end of 24 weeks of alcoholization, or pyrogen-free water intraperitoneally. **Results.** As a result of the 28-day combined action of fabomotizole and the compound ALM-802 in animals with alcoholic cardiomyopathy, additional areas of early activation in the area of lacunae of the pulmonary veins that form during the 24-week period of alcoholization disappear, the risk of atrial arrhythmias is minimized, and sequential propagation.

Keywords: alcoholic cardiomyopathy; fabomotizole; compound ALM-802; atrial depolarization

For citations:

Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Barchukov VV, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Combined effect of fabomotizol and the compound ALM-802 on atrial depolarization in a translational model of alcoholic cardiomyopathy in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):14–19. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-14-19>

Received: April 27, 2023. **Accepted:** April 30, 2023. **Published:** June 30, 2023.

Введение / Introduction

Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) является основной причиной летальности при хроническом алкоголизме [1]. Риск внезапной сердечной смерти возрастает вдвое у лиц, страдающих алкогольной кардиомиопатией, по сравнению с непьющими [2]. Механизмы, ответственные за формирование электрической нестабильности миокарда при АКМП, до настоящего времени остаются не до конца изученными [3]. При разработке трансляционной модели

алкогольной кардиомиопатии у крыс было показано, что у животных со сформировавшейся АКМП резко снижается электрическая стабильность кардиомиоцитов [4]. Ранее у крыс с АКМП мы обнаружили значительную неоднородность последовательности деполяризации правого и левого предсердия и межпредсердной перегородки, вызванную формированием двух источников начальной предсердной активности в правом и левом предсердиях, которые могут приводить к возникновению предсердных аритмий [5].

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 [6], а так же было сконструировано соединение АЛМ-802 (тригидрохлорид N1-(2,3,4-триметоксибензил)-N2-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), имеющее выраженную антиишемическую (в условиях модели субэндокардиальной ишемии) и антиаритмическую (на моделях аконитиновой аритмии) активность [7].

Цель исследования: изучение влияния комбинированной терапии фабомотизолом и соединением АЛМ-802 на деполяризацию предсердий в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из ФГБУН «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. Закусова». Животных содержали в индивидуальных клетках стандарта Т/3 в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (температура 21–23 °С, относительная влажность воздуха 40–60 %) при регулируемом 12 ч/12 ч световом режиме (свет/темнота) с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* 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/ЕЕС)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Экспериментальный протокол. Животные были разделены на две группы: 1-ая ($n = 9$) — интактные животные; 2-ая ($n = 12$) — с алкогольной кардиомиопатией (АКМП). Крысы с АКМП в свою очередь были рандомизированы на две подгруппы: контроль АКМП ($n = 6$) и АКМП, получавшие комбинацию фабомотизола и соединения АЛМ-802 ($n = 6$).

Комбинацию (фабомотизол 15 мг/кг + соединение АЛМ-802 2 мг/кг) в 0,2–0,3 мл апиrogenной воды для инъекций животным с АКМП, а в контрольных сериях (группа № 1 и контроль АКМП) — апиrogenную воду для инъекций (0,2–0,3 мл) вводили в/б после

окончания 24-недельной алкоголизации, ежедневно в течение 28 дней. Объём вводимой жидкости составлял 1 мл на 1 кг массы животного. Оценку электрофизиологических показателей предсердий производили на следующий день после последней инъекции.

Экспериментальная модель: в качестве экспериментальной модели АКМП использовали разработанную нами ранее трансляционную модель у крыс [8], согласно которой АКМП у беспородных крыс-самцов формируется к концу 24-й недели принудительной алкоголизации 10 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости (среднесуточное потребление этанола 5,0–6,5 г/кг).

Электрофизиологическое исследование. Последовательность деполяризации эпикарда предсердий была оценена методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии. Для этой цели наркотизированных крыс (золетил 1 мг/кг, в/м) после трахеотомии переводили на искусственное дыхание при помощи аппарата искусственной вентиляции лёгких для мелких животных (Ugo Basele, Италия). 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 40 униполярных эпикардиальных электрограмм относительно объединённого отведения от конечностей. Синхронно с эпикардиальными предсердными электрограммами регистрировали биполярные ЭКГ в отведениях от конечностей. Данные обрабатывали при помощи системы «Кардиоинформ». Момент прихода волны возбуждения в каждую точку отведения определяли по минимуму первой производной потенциала по времени и строили хронотопографическую карту последовательности деполяризации. Время указано в мс относительно пика R на ЭКГ во II отведении от конечностей.

Статистика. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение выборок было близко к нормальному, то статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты / Results

Волна возбуждения по эпикарду предсердий у крыс контрольной группы равномерно распространяется от области синусно-предсердного узла, расположенного около верхней полой вены, в правое и левое предсердия. Спустя $5,9 \pm 1,2$ мс после начала возбуждения области верхней полой вены, волна деполяризации по межпредсердной перегородке переходит в среднюю часть левого предсердия (табл. 1). По левому предсердию волна воз-

Таблица 1

Временные характеристики деполяризации эпикарда предсердий крыс при алкогольной кардиомиопатии при действии препаратов АЛМ-802 и фабомотизола

Table 1

Time characteristics of depolarization of the atrial epicardium in rats with alcoholic cardiomyopathy under the action of drugs ALM-802 and fabomotizol

Животные /Animals Показатели / Indicators	Контрольные/ Control n = 9	Контроль АКМП/ Control АСМ n = 6	АКМП, фабомотизол и АЛМ-802 / АСМ, fabomotizole hydrochloride and ALM-802 n = 6
Начало деполяризации эпикарда предсердий, мс / The beginning of atrial epicardial depolarization, ms [#]	-70,3±5,8	-69,9±3,4	-65,3±5,3
Время перехода волны деполяризации с правого на левое предсердие, мс / Time of transition of the depolarization wave from the right to the left atrium, ms [#]	-63,2±4,6	-60,8±4,1	-61,0±3,4
Время окончания деполяризации эпикарда предсердий, мс / End time of atrial epicardial depolarization, ms [#]	-58,0±6,2	-57,0±5,51	-55,2±4
Длительность деполяризации правого предсердия, мс / Duration of depolarization of the right atrium, ms	4,1±2,1	4,7±2,2	7,1±2*
Длительность деполяризации левого предсердия, мс / Duration of depolarization of the left atrium, ms	5,9±1,3	5,8±1,1	6,4±0,8
Длительность деполяризации эпикарда предсердий, мс / Duration of depolarization of the atrial epicardium, ms	11,9±2,7	12,0±2,9	10,2±1,6
Время формирования дополнительного очага возбуждения в области впадения лёгочных вен в левое предсердие, мс / The time of formation of an additional focus of excitation in the area where the pulmonary veins flow into the left atrium, ms	нет	6,1±2,1 мс	нет
<i>Примечания:</i> # — Время указано в мс, относительно пика R _п ; * — достоверное различие по сравнению с интактными (p = 0,016). <i>Notes:</i> # — The time is indicated in ms, relative to the R _п peak; * — a significant difference compared to the intact ones (p = 0.016).			

буждения равномерно распространяется, деполяризуя ушко левого предсердия. На дорсальной стороне левого ушка заканчивается деполяризация предсердий.

У крыс со сформировавшейся АКМП на эпикарде предсердий формируется дополнительный очаг возбуждения после начала возбуждения области верхней полой вены (от синусно-предсердного узла). Дополнительная зона раннего возбуждения расположена в области лакун лёгочных вен в левом предсердии. От зоны ранней активации в области лакун лёгочных вен волна возбуждения распространяется к ушку левого предсердия и межпредсердной перегородке и сливается с фронтом деполяризации, движущимся со стороны правого предсердия от синусно-предсердного узла. Общая длительность деполяризации эпикарда предсердий у крыс со сформировавшейся АКМП незначительно отличается от таковой у контрольных животных (см. табл. 1).

В отличие от крыс со сформировавшейся АКМП, у животных, после формирования АКМП длительно получавших комбинацию препаратов — фабомотизола и соединения АЛМ-802, — на эпикарде предсердий наблюдается равномерное распространение волны деполяризации, близкое к таковому у животных контрольной группы. Волна возбуждения по эпикарду от области синусно-предсердного узла (расположенного

около верхней полой вены) распространяется последовательно на правое предсердие, по межпредсердной перегородке — на левое предсердие. Деполяризация предсердий заканчивается на дорсальной стороне левого ушка. Общая длительность деполяризации эпикарда предсердий у животных с АКМП, проходивших 28-дневное лечение комбинацией препаратов, практически не отличается от контрольных животных (см. табл. 1), длительность деполяризации левого предсердия незначительно изменяется при формировании АКМП у крыс и при последующем лечении. Длительность деполяризации правого предсердия, недостоверно увеличившаяся у крыс с АКМП, при длительном воздействии комбинацией препаратов существенно увеличивается и наблюдается достоверное увеличение длительности деполяризации правого предсердия по сравнению с контрольными животными. В области впадения лёгочных вен в левое предсердие у животных со сформировавшейся АКМП, длительное время получавших комбинацию препаратов — фабомотизола и соединения АЛМ-802, не формируется дополнительный очаг возбуждения в области лакун лёгочных вен в левом предсердии, общая картина последовательности деполяризации предсердий практически не отличается от контрольных животных.

Обсуждение / Discussion

Возникновение эктопических очагов возбуждения и фибрилляции предсердий связано с наличием пейсмейкерно-подобных клеток в зоне лакун лёгочных вен в левом предсердии [9, 10], которые в определённых условиях начинают функционировать в качестве дополнительных источников активации. При алкогольной кардиомиопатии у крыс ранее нами было выявлено увеличение неоднородности деполяризации правого и левого предсердий и межпредсердной перегородки, вызванное формированием двух источников ранней начальной активации в правом и левом предсердиях [5].

В возникновении и поддержании фибрилляции предсердий участвуют множественные волны рентри, которые могут функционировать одновременно в левом и правом предсердии [11]. Количество волн в любой момент времени зависит от скорости предсердного проведения, рефрактерного периода и массы миокарда предсердий [12].

У всех обследованных нами крыс со сформировавшейся АКМП на субэпикарде предсердий в области лакун лёгочных вен формируется ранний очаг начальной предсердной активности. У всех обследованных нами животных со сформировавшейся в течение 24 недель алкоголизации АКМП в результате длительного 28-дневного введения фабомотизола и соединения АЛМ-802 исчезает дополнительный очаг возбуждения в области впадения лёгочных вен в левое предсердие, на эпикарде предсердий наблюдается равномерное распространение волны деполяризации, близкое к таковому у контрольных животных. При анализе временных характеристик деполяризации субэпикарда предсердий у животных после длительного введения фабомотизола и соединения АЛМ-802 не выявлено статистически значимых изменений длительности деполяризации обоих предсердий, левого и правого предсердия.

Препарат фабомотизол (7–10 — 15 мг/кг, в/в) в экспериментах проявляет выраженную антиаритмическую активность [13, 14]. Антиаритмические эффекты фабомотизола реализуются на уровне сердечной мышцы и полностью блокируются антагонистом σ -рецепторов галоперидолом [15].

На фоне курсовой терапии фабомотизолом (15 мг/кг, в/б) ежедневно в течение 28 дней, начатой по окончании 24-й недели алкоголизации, по сравнению с алкоголизированным контролем значимо уменьшается жировая дистрофия миокарда желудочков и восстанавливается порог электрической фибрилляции желудочков сердца. Согласно результатам молекулярных исследований, фабомотизол значимо подавляет выявленную у контрольных алкоголизированных животных аномальную экспрессию мРНК генов для ключевых рецепторов и белков, ответственных за поддержание в кардиомиоцитах гомеостаза ионов Ca^{++} и регуляцию их ритмической активности: регуляторных белков *Eras1* ($p = 0,021$), *Eras2* ($p = 0,018$), *CaM*

($p = 0,00001$), а также *RyR2* ($p = 0,031$), *IP3R2* ($p = 0,006$) рецепторов [16].

Фабомотизол эффективно препятствует развитию фибрилляции предсердий на модели ваготонической фибрилляции предсердий [14]. Сглаживание фабомотизолом изменений в соотношении деполяризации правого и левого предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда свидетельствует о наличии у препарата антиаритмического действия [17].

Соединение АЛМ-802 обладает сложным механизмом кардиопротективного действия, включающего в себя блокаду трансмембранных, потенциалзависимых Na^{+} - и K^{+} -каналов, ингибирование рианодиновых рецепторов 2 типа (*RyR2*). Соединение АЛМ-802 препятствовало развитию желудочковых аритмий у крыс на моделях аконитиновой и хлорид кальциевой аритмии, увеличивало порог электрической фибрилляции желудочков сердца крыс с 2 до 10 мА [7, 18].

Таким образом, показано, что в результате курсовой комбинированной терапии животных со сформированной АКМП существенно изменяется картина последовательности деполяризации левого предсердия при практически неизменной картине деполяризации правого предсердия, значительно изменяется соотношение последовательностей возбуждения правого и левого предсердий, при сохранении временных параметров активации субэпикарда обоих предсердий и значительном увеличении длительности деполяризации правого предсердия, что позволяет говорить об синергии антиаритмической активности фабомотизола и соединения АЛМ-802.

Заключение / Conclusion

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне курсовой комбинированной терапии фабомотизолом и соединением АЛМ-802 у животных со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией происходит подавление активности аномального очага деполяризации, расположенного в области лакун лёгочных вен, на эпикарде предсердий восстанавливается последовательное распространение волны деполяризации от области синусно-предсердного узла, близкое к таковому у контрольных животных. Полученные данные позволяют говорить о том, что у животных с алкогольной кардиомиопатией, длительное время получавших фабомотизол и соединение АЛМ-802, риск развития предсердных аритмий и фибрилляции предсердий минимизирован.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Svetlana L. Smirnova

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 SC UB RAS,
 Syktyvkar, 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. Заку-
 сова», Москва, Российская Федерация

Irina M. Roshchevskaya

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 Pharma-
 cological Screening FSBI “Zakusov Institute of
 Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Барчуков Владимир Валерьевич

e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
 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, Российская Федерация

Vladimir V. Barchukov

e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>
 SPIN code: 6743-4280
 Research scientist of laboratory of pharmacological
 screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”,
 Moscow, Russian Federation

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

Iosif B. Tsorin

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

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

Sergey A. Kryzhanovskii

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 pharmaco-
 logical screening FSBI “Zakusov Institute of Phar-
 macology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Семенова В.Г., Антонова О.И., Евдокushкина Г.Н., Гаврилова Н.С. Потери населения России в 2000–2008 гг., обусловленные алкоголем: масштабы, структура, тенденции. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;14(2):34–37. [Semenova VG, Antonova OI, Evdokushkina GN, Gavrilova NS. Losses of the population of Russia in 2000–2008 caused by alcohol: scales, structure, and tendencies. *Social'nyye aspekty zdorov'a naseleniya / Social aspects of population health*. 2010;14(2):34–37. (In Russ).].
- Vikhert AM, Tsiplenkova VG, Cherpachenko NM. Alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Jul; 8(1 Suppl A):3A–11A. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80023-7.
- Pfeiffer D, Jurisch D, Neef M, Hagendorff A. Alcohol und Rhythmusstörungen [Alcohol and arrhythmias]. *Herz*. 2016 Sep;41(6): 498–502. *German*. DOI: 10.1007/s00059-016-4463-z.
- Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г., и др. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии. *Молекулярная медицина*. 2015;(3):40–47. [Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Kolik LG, et al. Translation model of alcoholic cardiomyopathy. *Molecular medicine*. 2015;(3):40–47. (In Russ).].
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Рошевский М.П., и др. Деполаризация предсердий у крыс с алкогольной кардиомиопатией. *Доклады академии наук*. 2018;479(1):96–98. [Smirnova SL, Roshevskaya IM, Roshchevsky MP, et al. Atria depolarization in rats with alcoholic cardiomyopathy. *Doklady Biological Sciences*. 2018;479(1):41–43. (In Russ).]. DOI: 10.1134/S0012496618020035.
- Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., и др. Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика афобазола. *Терапевт*. 2012;(1):32–40. [Kryzhanovskii SA, Stolyaruk VN, Vititnova MB, et al. Pleiotropic (cardiotropic) effects of the anxiolytic afobazole. *Therapist*. 2012;(1):32–40. (In Russ).].
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В., и др. Исследование влияния положения метокси-группы на кардиотропную активность соединения АЛМ-802. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019;(1):6–11. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, et al. Study of methoxy-group position influence on compound alm-802 cardiotropic activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;(1):6–11. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10033.
- Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., и др. Алкогольная кардиомиопатия: трансляционная модель. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):582–586. [Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: Translation Model. *Bull Exp Biol Med*. 2017 Sep;163(5):627–631. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-017-3865-0.
- Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):572–576. DOI: 10.1161/01.cir.95.3.572.
- Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:220–224. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.00317.x.
- Татарский Р.Б., Родионов В.А., Егай Ю.В., и др. Влияние электрофизиологических механизмов развития фибрилляции предсердий на объем оперативного вмешательства. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(1):49–55. [Tatarsky RB, Rodionov VA, Yegay YuV, et al. Effects of the electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation on the extent of surgical intervention. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;30(1): 49–55. (In Russ).]. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-1-49-55.
- Морчек ГА, Ганчарик ДБ, Часнойть АР и др. Этиология, механизмы возникновения и фармакотерапия пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология в Беларуси*. 2009; 1(2):32–45. [Morchek GA, Gancharik DB, Chasnoyt AR, et al. Etiology, mechanisms of occurrence and pharmacotherapy of patients with atrial fibrillation. *Cardiology in Belarus*. 2009; 1(2):32–45. (In Russ).].
- Столярук В.Н., Вититнова МБ, Крыжановский С.А. Изучение эффектов афобазола на модели реперфузионных аритмий. *Вестник РАМН*. 2010;4:41–45. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA. Investigation of Afobazol Effects on a Model of Reperfusion Arrhythmias. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(4):41–45. (In Russ).].
- Столярук В.Н., Вититнова МБ, Цорин ИБ, Крыжановский С.А. Оценка эффективности афобазола на модели ваготонической фибрилляции предсердий. *Вестник РАМН*. 2010;(4): 49–52. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Evaluation of Afobazol Efficiency on a Model of Vagotonic Atrial Fibrillation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(4):49–52. (In Russ).].
- Столярук В.Н., Вититнова МБ, Цорин ИБ, Крыжановский С.А. Изучение противofiбрилляторной активности афобазола у животных с интактным и денервированным миокардом. *Вестник РАМН*. 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. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(4):45–48. (In Russ).].
- Мирошкина И.А., Кожевникова Л.М., Цорин И.Б., и др. К механизму антиаритмического действия фаботомизола дигидрохлорида при алкогольной кардиомиопатии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):30–37. [Miroshkina IA, Kozhevnikova LM, Tsorin IB, et al. On the mechanism of the antiarrhythmic action of fabomotizole hydrochloride in alcoholic cardiomyopathy. *Farmakokinetika i farma-kodinamika*. 2021;(1):30–37. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-1-30-37.
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Влияние анксиолитика фаботомизола на временные параметры деполаризации предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):20–25. [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).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-4-20-25.
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В., и др. Исследование кардиотропной активности орто-алкокси аналогов соединения АЛМ-802. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019;(4):18–23. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, et al. Study of ALM-802 orto-alkoxy analogues cardiotropic activity. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(4):18–23. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2019-4-18-23.