

Исследование антиаритмической активности линейных алкоксифенилазаалканов на модели реперфузионных аритмий у крыс

© Барчуков В. В., Столярук В. Н., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Воробьева Т. Ю., Бiryukova В. Е., Мокров Г. В.

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

Аннотация. Проведён анализ взаимосвязи структуры и антиаритмической активности бис-алкоксифенилтриазаалканов **1** и бис-алкоксифенилдиазалканов **2** на модели реперфузионной аритмии у крыс. Установлено, что ключевыми требованиями к активности соединений на данной модели является использование 2,3,4-триметоксифенильных ароматических фармакофоров и наличие центрального атома азота в линкере. Наиболее активными соединениями оказались тригидрохлорид N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N²-[2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил]-1,2-этандиамина и тригидрохлорид N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N³-[3-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил]-1,3-пропандиамина (шифры АЛМ-802 и АЛМ-811), значимо ($p < 0,001$) препятствовавшие развитию желудочковых тахикардий и/или фибрилляций желудочков.

Ключевые слова: биароматические кардиопротекторы; мультитаргетный механизм действия; антиаритмическая активности; линейные метоксифенилазаалканы; АЛМ-802

Для цитирования:

Барчуков В. В., Столярук В. Н., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Воробьева Т. Ю., Бiryukova В. Е., Мокров Г. В. Исследование антиаритмической активности линейных алкоксифенилазаалканов на модели реперфузионных аритмий у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):20–28. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-20-28>

Поступила: 20 апреля 2023 г. **Принята:** 21 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Study of the antiarrhythmic activity of linear alkoxyphenylazalkanes in the model of reperfusion arrhythmias in rats

© Vladimir V. Barchukov, Valeriy N. Stolyaruk, Iosif B. Tsorin, Marina B. Vititnova, Sergey A. Kryzhanovskii, Tatyana Yu. Vorobieva, Valentina E. Biryukova, Grigory V. Mokrov
"Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. The antiarrhythmic activity of bis-alkoxyphenyltriazalkanes **1** and bis-alkoxyphenyldiazaalkanes **2** was analyzed in a model of reperfusion arrhythmia in rats. It was found that the key requirements for the compounds activity in this model are the use of 2,3,4 trimethoxyphenyl aromatic pharmacophores and the presence of a central nitrogen atom in the linker. The most active compounds were ALM-802 (trihydrochloride N¹-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-N²-[2-[(2,3,4-trimethoxybenzyl)amino]ethyl]-1,2-ethanediamine) and ALM-811 (N¹-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-N³-[3-[(2,3,4-trimethoxybenzyl)amino]ethyl]-1,3-propanediamine trihydrochloride), which significantly prevented the development of ventricular tachycardias and/or ventricular fibrillation.

Keywords: biaromatic cardioprotectors; multitarget mechanism of action; antiarrhythmic activity; linear methoxyphenylazaalkanes; ALM-802

For citations:

Barchukov VV, Stolyaruk VN, Tsorin IB, Vititnova MB, Kryzhanovsky SA, Vorobieva TYu, Biryukova VE, Mokrov GV. Study of the antiarrhythmic activity of linear alkoxyphenylazalkanes in the model of reperfusion arrhythmias in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):20–28. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-20-28>

Received: April 20, 2023. **Accepted:** April 21, 2023. **Published:** June 30, 2023.

Введение / Introduction

Ранее нами было установлено, что среди веществ с кардиопротекторными свойствами самых различных классов может быть выделена единая общая фармакофорная модель, которой соответствует большое количество представителей каждого из них [1–5]. В этой модели присутствуют два ароматических ядра, связанных линейным линкером длиной от 5 до 15 связей, который содержит как минимум один, но чаще несколько гетероатомов, прежде всего, атомы азота и кислорода. На рисунке 1 приведены примеры препаратов различных классов, соответствующих данной фармакофорной модели. Это блокатор HCN-каналов ивабрадин [2], блокатор кальциевых каналов верапамил [1], блокатор натриевых каналов ранолазин [3] и блокатор калиевых каналов дофетилид [4]. Вы-

явление данной обобщённой фармакофорной модели позволило нам выдвинуть гипотезу о возможности создания в её рамках кардиопротекторных средств с мультитаргетным механизмом действия. Эта гипотеза находит подтверждение в том, что и подавляющее большинство биароматических лекарственных средств, отвечающих предложенной фармакофорной модели, имеют комплексный механизм действия. Например, верапамил, помимо кальциевых каналов, способен блокировать некоторые натриевые и калиевые каналы [6].

С использованием данной фармакофорной модели нами в течение нескольких лет реализуется программа по созданию биароматических соединений с линейным линкером в качестве потенциальных кардиопротекторных средств с мультитаргетным механизмом действия. При этом нами было выявлено несколько активных групп, относящихся к общему классу бис-

алкоксифенилаалканов (1–4) [7–10]. Среди них — линейные бис-алкоксифенилтриаалканы **1** [7] и бис-алкоксифенилдиалканы **2** [10]; 1-(алкоксибензил)-4-[2-((алкоксибензил)амино)этил]пиперазины **3** [8], 1-(алкоксибензил)-4-[2-((алкоксибензил)амино)этил]пиперазин-2,3-дионы **4** [9] (рис. 1).

Анализ биологической активности соединений **1–4** показал, что лучшим спектром эффектов обладали производные **1** и **2** с конформационно-свободным линейным линкером без циклических фрагментов [7, 10]. Некоторые из представителей этих групп проявляют антиаритмическую/антифибрилляторную активность

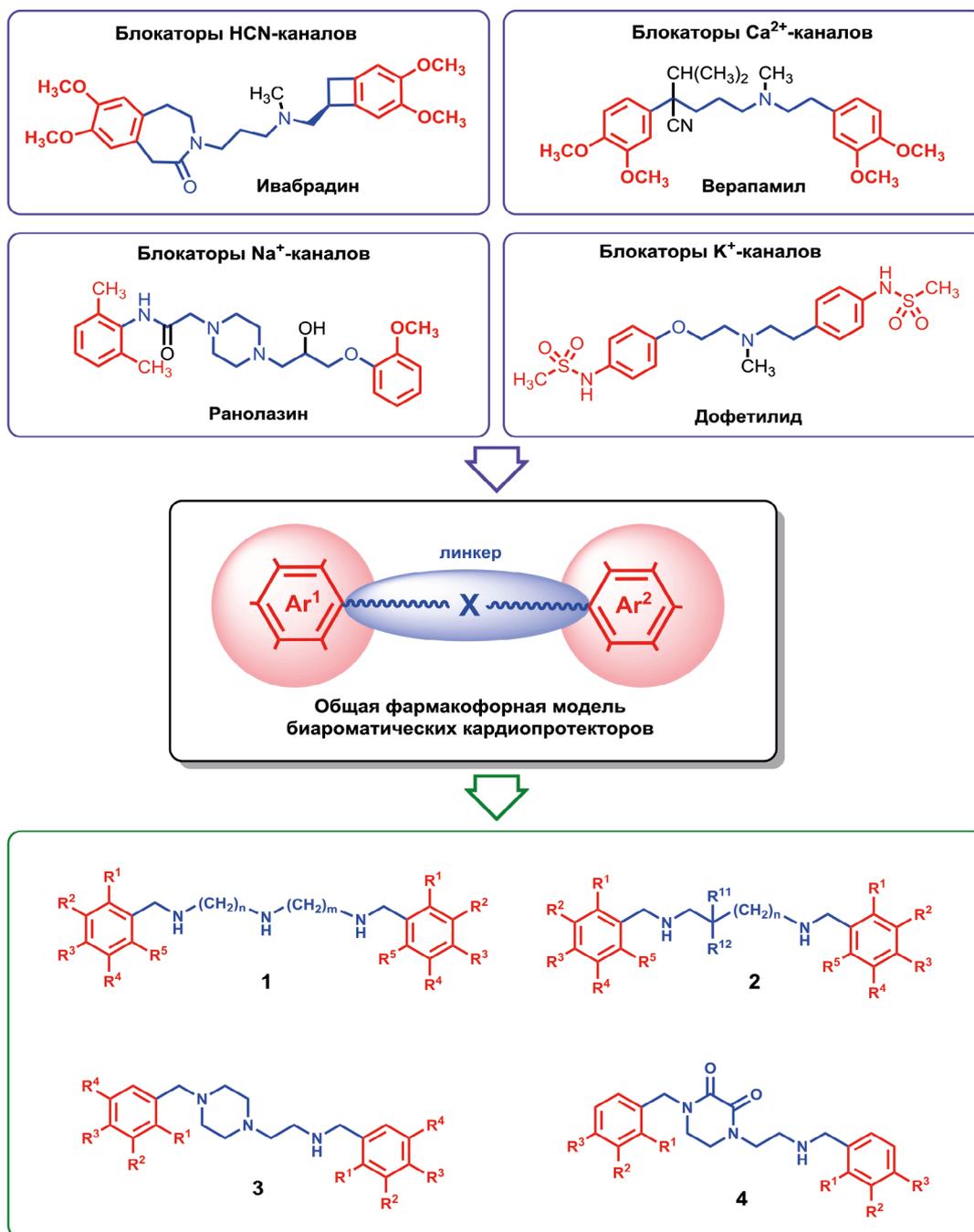


Рис. 1. Общая фармакофорная модель кардиопротекторных соединений с биароматической структурой. Некоторые представители различных классов кардиопротекторов, соответствующих данной фармакофорной модели. Бис-алкоксифенилаалканы (**1–4**), сконструированные нами ранее

Fig. 1. General pharmacophore model of cardioprotective compounds with a biaromatic structure. Some representatives of various classes of cardioprotectors corresponding to this pharmacophore model. Bis-alkoxyphenylazaalkanes (**1–4**) constructed by us earlier

на моделях аконитиновой, хлоридкальциевой аритмий и модели электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс, а также антиишемическую активность на модели изопротереноловой ишемии. В частности, соединение-лидер АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]-этил}-1,2-этандиамина) обладало выраженной активностью в условиях всех перечисленных моделей в дозах 1–2 мг/кг.

Анализ механизма действия соединения АЛМ-802 подтвердил гипотезу о его мультитаргетности. Методом patch-clamp в конфигурации whole cell на культуре нейронов гиппокампа крыс было установлено, что АЛМ-802 эффективно блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na^+ - и K^+ -каналы (IC_{50} = 94 и 67 мкМ, соответственно) [11]. В экспериментах на модели хронической постинфарктной сердечной недостаточности у крыс методом ПЦР в реальном масштабе времени показано, что соединение АЛМ 802 (ежедневно в дозе 2 мг/кг, в/б, в течение 28 сут., с 91-х суток от момента воспроизведения инфаркта миокарда) восстанавливает в миокарде уровень экспрессии генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов, а также риаудиновых рецепторов 2-го типа, сниженную у контрольных животных [12]. Кроме того, соединение АЛМ-802 в экспериментах *in vitro*, выполненных на изолированной полоске миокарда, полностью блокирует её положительный инотропный ответ на кофеин (агонист $RyR2$), что позволяет предположить, что оно обладает свойствами антагониста $RyR2$. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение АЛМ-802, как минимум, сочетает свойства антиаритмических средств I и III классов по классификации Vaughan Williams и проявляет антагонистическую активность в отношении $RyR2$.

Целью настоящей работы являлось дальнейшее исследование кардиопротекторных свойств бис-алкоксифенилтриазаалканов **1** и бис-алкоксифенилдиазаалканов **2**. Для этого нами была выбрана модель реперфузионной аритмии у крыс, в которой наиболее эффективными являются антиаритмики IA, IC и IV классов по классификации Vaughan Williams [13].

Реперфузионное повреждение миокарда впервые было описано американским физиологом Робертом Дженнингсом в 1960 году [14]. Известно, что через 15–20 секунд после окклюзии коронарного сосуда кардиомиоциты переходят с аэробного на анаэробный гликолиз, который становится единственным значимым источником АТФ, однако это приводит к накоплению лактата и, следовательно, понижению внутриклеточного pH (до <7,0) вследствие накопления в цитозоле избыточного количества протонов [15]. Реперфузия сопровождается быстрым восстановлением внутриклеточного pH за счёт активации сарколеммального Na^+/H^+ ионообменника, который «выталкивает» протоны из клетки в обмен на поступление в цитозоль ионов Na^+ [15, 16]. Возникающее

в результате этого увеличение содержания в цитозоле кардиомиоцитов ионов Na^+ , в свою очередь, активирует сарколеммальный $2Na^+/Ca^{2+}$ ионообменник, что приводит к обмену внутриклеточных ионов Na^+ на внеклеточные ионы Ca^{2+} [17]. Высокая скорость работы $2Na^+/Ca^{2+}$ ионообменника может в конечном итоге привести к перегрузке кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} , которые, в частности, инициируют выработку АФК в митохондриях [18, 19]. Показано, что при реперфузии главным источником АФК становятся митохондрии, что происходит в результате открытия Ca^{2+} -зависимой неспецифической митохондриальной поры (mPTP). Главным активатором mPTP в условиях реперфузии являются ионы Ca^{2+} , при этом чувствительность к ним многократно увеличивается в условиях сопутствующего реперфузии окислительного стресса [20]. Этот феномен получил название АФК-индуцированный выход АФК («ROS – induced ROS releas» (RIRR)) [21]. Избыточное накопление ионов Ca^{2+} и выработка АФК создают идеальную внутриклеточную среду для активации СаМКП, которая играет главную роль в генерации реперфузионных аритмий [22]. Свои аритмогенные эффекты СаМКП реализует посредством фосфорилирования и последующей активации $RyR2$ [23].

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. В экспериментах использовали белых беспородных крыс-самцов массой 200–380 г. Все животные были получены из ФГБУН «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/ЕЕС)), а также в соответствии с Правилами работы с животными, утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Соединения. В работе были использованы следующие производные бис-алкоксифенилтриазаалканов **1** и бис-алкоксифенилдиазаалканов **2**, которые были синтезированы по описанным ранее методикам [7, 10]: АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), АЛМ-803 (тригидрохлорид N^1 -(3,4,5-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(3,4,5-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), АЛМ-811 (тригидрохлорид N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^3 -{3-[(2,3,4-триметок-

сibenзил)амино]этил}-1,3-пропандиамина), АЛМ-812 (тригидрохлорид N^1 -(2,4-диметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,4-диметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), АЛМ-815 (тригидрохлорид N^1 -(2,3-диметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3-диметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), АЛМ-821 (тригидрохлорид N^1 -(2,5-диметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,5-диметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), АЛМ-843 (тригидрохлорид N^1 -(3,4-диметоксибензил)- N^2 -{2-[(3,4-диметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), АЛМ-844 (дигидрохлорид N^1, N^5 -бис(2,3,4-триметоксибензил)-пентан-1,5-диамина), АЛМ-845 (дигидрохлорид N^1, N^6 -бис(2,3,4-триметоксибензил)-гексан-1,6-диамина).

Модель реперфузионных нарушений ритма сердца у крыс. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 200–380 г. Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг, в/б) фиксировали на операционном подогреваемом столике Surgi Suite (Kent Scientific Corporation, США) в положении на спине. Для введения изучаемых соединений катетеризировали бедренную вену. Затем животных переводили на искусственное дыхание, вентиляцию осуществляли аппаратом искусственной вентиляции лёгких для мелких животных (Ugo Basele, Италия). Далее 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 7 минут лигатуру снимали. Оценивали наличие/отсутствие фибрилляции желудочков сердца в течение 3 минут от момента начала реперфузии. Животные, у которых не происходило восстановления кровотока в ишемизированной зоне, исключались из экспе-

римента. Регистрацию ЭКГ начинали за минуту до перевязки коронарного сосуда и продолжали в течение всего эксперимента. Для мониторинга, регистрации и обработки ЭКГ использовали компьютерный электрокардиограф «Полиспектр 8/ЕХ» (Нейрософт, Россия).

Животные были рандомизированы в группы, которым вводились исследуемые вещества, в группу препарата сравнения верапамила и в контрольные группы. Число животных в группах составляло от 8 до 13. Животным контрольных групп за 5 минут до начала реперфузии внутривенно вводили эквивалентный объём (1 мл/кг) изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида, а животные опытных групп по аналогичной схеме внутривенно получали исследуемые соединения или препарат сравнения.

Для оценки антиаритмического эффекта в каждой группе подсчитывали число животных, у которых развивались и у которых отсутствовали жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ)).

Статистическая обработка. Статистическую значимость различий между экспериментальными выборками определяли с помощью метода точной вероятности Фишера с учётом множественности сравнений. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение / Results and their discussion

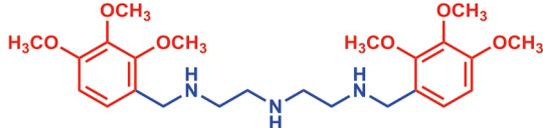
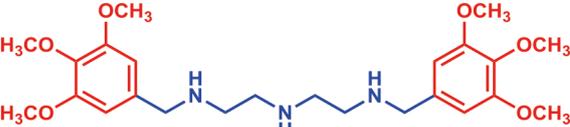
В таблице 1 представлены результаты определения антиаритмической активности исследуемых соединений на модели реперфузионных аритмий. В качестве препарата сравнения использовался верапамил (1 мг/кг, в/в), который также соответствует фармако-

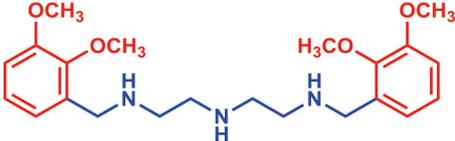
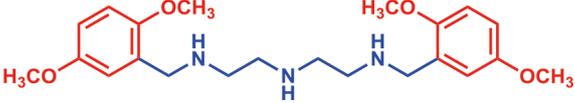
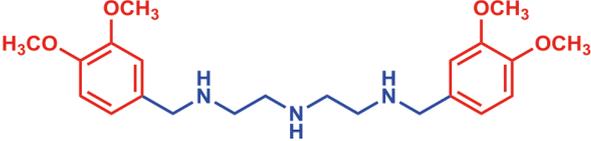
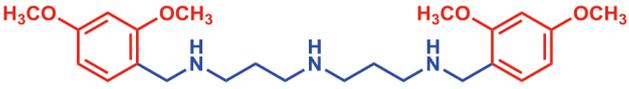
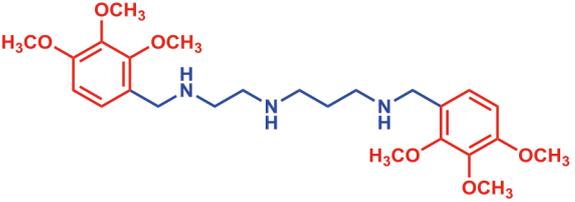
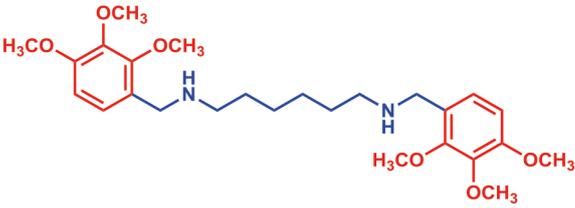
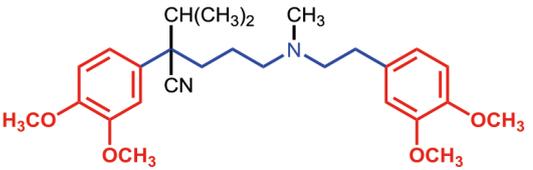
Таблица 1

Антиаритмическая активность соединений 1 и 2 на модели реперфузионных аритмий

Table 1

Antiarrhythmic activity of compounds 1 and 2 on a model of reperfusion arrhythmias

Шифр	Доза, мг/кг	Структура	Число животных с ЖТ и/или ФЖ / общее число животных в группе	
			Исследуемое соединение	Контроль
АЛМ-802	2		2/13 $p < 0,001$	10/10
АЛМ-803	1		6/7	10/11

Шифр	Доза, мг/кг	Структура	Число животных с ЖТ и/или ФЖ / общее число животных в группе	
			Исследуемое соединение	Контроль
АЛМ-815	2		8/13	10/10
АЛМ-821	2		5/12 $p = 0,022$	12/13
АЛМ-843	3		7/8	8/8
АЛМ-812	2		6/12	10/10
АЛМ-811	2		2/12 $p < 0,001$	12/13
АЛМ-844	1		6/8	8/8
АЛМ-845	2		8/8	8/8
Верапамил	1		3/8 $p = 0,0108$	12/12

форной модели биароматических кардиопротекторов (см. рис. 1).

Как следует из полученных данных, наиболее активными соединениями на модели реперфузионных аритмий оказались 2,3,4-триметоксизамещённые производные АЛМ-802 и АЛМ-811 с триазаалкановым линкером различной длины. В дозе 2 мг/кг эти вещества значимо ($p < 0,001$) препятствовали развитию желудочковых тахикардий и/или фибрилляций желудочков у 83–85 % животных, в то время как в контрольных группах эти нарушения фиксировались у 92–100 % крыс. Препарат сравнения верапамил на данной модели также проявлял антиаритмическую активность, предотвращая нарушения ритма у 63 % животных в дозе 1 мг/кг ($p = 0,0108$). Значимая активность ($p = 0,022$) была выявлена и у соединения АЛМ-821 (2 мг/кг) с 2,4-диметоксифенильными группами, а на уровне тенденции эффекты фиксировались у диметоксизамещённых веществ АЛМ-815 (2 мг/кг) и АЛМ-812 (2 мг/кг), которые препятствовали развитию желудочковых тахикардий и/или фибрилляций желудочков в 40–50 % случаях при 100 % нарушениях в контрольных группах.

Анализ связи «структура–антиаритмическая активность» на реперфузионной модели позволил выявить следующие закономерности (рис. 2):

1. Для наличия активности важным было наличие метокси-групп в орто-положениях ароматических колец молекул. При этом 2,3,4-триметокси-производные были активнее, чем различные диметоксизамещённые соединения.

2. Активными были только соединения, содержащие в азаалкановом линкере молекул центральный атом азота ($X = NH$). Его замена на углерод приводила к исчезновению антиаритмических свойств в реперфузионной модели.

3. Длина азаалканового линкера могла быть проварьирована в пределах 10–12 связей без существенного влияния на активность соединений.

Заключение / Conclusion

В результате анализа взаимосвязи «структура–антиаритмическая активность» бис-алкоксифенилтриазаалканов **1** и бис-алкоксифенилдиазаалканов **2** на модели реперфузионных аритмий у крыс установлено, что целевую активность соединений в условиях данной модели обеспечивает наличие 2,3,4-триметоксифенильных ароматических фармакофоров, а также присутствие центрального атома азота в линкере. Интересно отметить, что исчезновение целевой активности при переходе от бис-алкоксифенилтриазаалканов **1** к бис-алкоксифенилдиазаалканам **2**, например, от соединения АЛМ-802 к АЛМ-844, наблюдалось только в условиях модели реперфузионных аритмий, тогда как на всех других моделях аритмии и ишемии, использовавшихся ранее, замена центрального атома азота на атом углерода не влияла на биологическую активность изучаемых соединений.

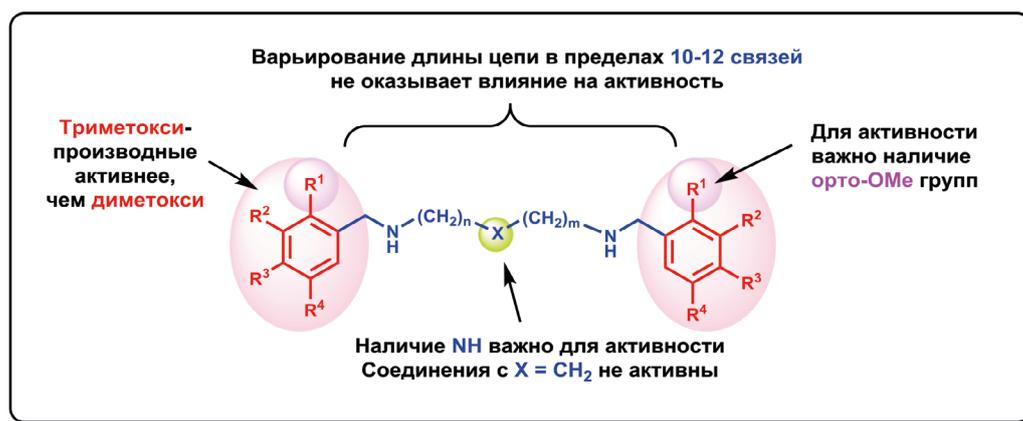


Рис. 2. Анализ связи «структура–активность» на модели реперфузионной аритмии у исследуемых соединений **1** и **2**

Fig. 2. Analysis of the «structure–activity» relationship on the model of reperfusion arrhythmia of the studied compounds **1** and **2**

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Столярук Валерий Николаевич

e-mail: vns@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/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, Российская Федерация

Valeriy N. Stolyaruk

e-mail: vns@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>
 SPIN code: 3405-8229

PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov institute of Pharmacology»

Цорин Иосиф Борисович

e-mail: tsorinib@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: tsorinib@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
 SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. (Biology), Leading researcher of laboratory of pharmacological screening, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Вититнова Марина Борисовна

e-mail: MB-Vit@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/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, Российская Федерация

Marina B. Vititnova

e-mail: MB-Vit@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
 SPIN code: 1901-8919

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior researcher scientist 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 pharmacological screening FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Воробьева Татьяна Юрьевна

e-mail: vorobjewa.tan2017@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>
 SPIN-код: 7892-5349

м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Tatyana Yu. Vorobieva

e-mail: vorobjewa.tan2017@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>
 SPIN code: 7892-5349

Junior researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Бирюкова Валентина Евгеньевна
 e-mail: valentina.biryukova.e@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9586-6971>
 м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Valentina E. Biryukova
 e-mail: valentina.biryukova.e@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9586-6971>
 Junior researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Мокров Григорий Владимирович
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
 SPIN-код: 8755-7666
 к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Grigory V. Mokrov
Corresponding author
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
 SPIN code: 8755-7666
 PhD, Cand. Chemical Sci., Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(4):3–17. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 1. Calcium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(4):3–17. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-4-3-17.
2. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 2. Блокаторы HCN-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(2):03–10. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 2. HCN channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(2):03–10. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-2-03-10.
3. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 3. Блокаторы натриевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):3–9. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 3. Sodium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):3–9. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-3-3-9.
4. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):3–19. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):3–19. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.
5. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 5. Блокаторы калиевых каналов Kv1.5. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023. (в печати). [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 5. Kv1.5 potassium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023. (in press). (In Russ).].
6. Wiśniewska B, Mendyk A, Fijorek K, Glinka A, Polak S. Predictive model for L-type channel inhibition: multichannel block in QT prolongation risk assessment. *J Appl Toxicol*. 2012 Oct;32(10):858–66. DOI: 10.1002/jat.2784.
7. Мокров Г. В., Лихошерстов А. М., Барчуков В. В. и др. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(6):16–23. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of linear methoxyphenyl triazaalkanes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(6):16–23. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-16-23.
8. Мокров Г. В., Лихошерстов А. М., Барчуков В. В. и др. Синтез и кардиотропная активность 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(9):9–14. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of 1-(methoxybenzyl)-4-[2-((methoxybenzyl)amino)ethyl]piperazines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(9):9–14. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-9-14.
9. Мокров Г. В., Лихошерстов А. М., Барчуков В. В. и др. Синтез и кардиотропная активность циклических метоксифенилтриазаалканов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(7):7–12. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of cyclic methoxyphenyl triazaalkanes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(7):7–12. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-7-7-12.
10. Мокров Г. В., Лихошерстов А. М., Барчукова Е. И. и др. Синтез и кардиотропная активность бис-(2,3,4-триметоксибензил)алкандиаминов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(4):19–24. [Mokrov GV, Likhosherstov AM, Barchukova EI, et al. Synthesis and cardiotropic activity of bis-(2,3,4-trimethoxybenzyl)alkanediamines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(4):19–24. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-4-19-24.
11. Цорин И. Б., Теплов И. Ю., Зинченко В. П. и др. Механизмы антиаритмического действия соединения АЛМ-802. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2022;174(8):179–183. [Tsorin IB, Teplov IYu, Zinchenko VP, et al. Mechanisms of the antiarrhythmic action of the compound ALM-802. *Bull Exp Biol Med*. 2022;174(8):179–183. (In Russ).]. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-8-179-183.
12. Кожевникова Л. М., Барчуков В. В., Семенова Н. П. и др. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2020;170(9):301–305. [Kozhevnikova LM, Barchukov VV, Semenova NP, et al. Study of the molecular mechanisms underlying the cardioprotective action of the compound ALM-802. *Bull Exp Biol Med*. 2020;170(9):301–305. (In Russ).]. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-9-301-305.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Миронов А.Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2013. С. 395 [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Mironov AN (ed.). Moscow: Grif and K, 2013. (In Russ).].
14. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960;70:68–78.
15. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):92–100. DOI: 10.1172/JCI62874.

16. Lemasters JJ, Bond JM, Chacon E, Harper IS, Kaplan SH, Ohata H, Trollinger DR, Herman B, Cascio WE. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes. *EXS*. 1996;76:99–114. DOI: 10.1007/978-3-0348-8988-9_7.
17. Bond JM, Chacon E, Herman B, Lemasters JJ. Intracellular pH and Ca^{2+} homeostasis in the pH paradox of reperfusion injury to neonatal rat cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1993 Jul;265(1 Pt 1):C129–37. DOI: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C129.
18. Mattiazzi A, Argenziano M, Aguilar-Sanchez Y, Mazzocchi G, Escobar AL. Ca^{2+} Sparks and Ca^{2+} waves are the subcellular events underlying Ca^{2+} overload during ischemia and reperfusion in perfused intact hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Feb;79:69–78. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.10.011.
19. Bagheri F, Khori V, Alizadeh AM, Khalighfard S, Khodayari S, Khodayari H. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: Mechanisms and therapies. *Life Sci*. 2016 Nov 15;165:43–55. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.09.013.
20. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004 Oct;287(4):C817–33. DOI: 10.1152/ajpcell.00139.2004.
21. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*. 2014 Jul;94(3):909–50. DOI: 10.1152/physrev.00026.2013.
22. Ling H, Gray CB, Zambon AC, et al. Ca^{2+} /Calmodulin-dependent protein kinase II δ mediates myocardial ischemia/reperfusion injury through nuclear factor- κB . *Circ Res*. 2013 Mar 15;112(6):935–44. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.276915.
23. Becerra R, Román B, Di Carlo MN, et al. Reversible redox modifications of ryanodine receptor ameliorate ventricular arrhythmias in the ischemic-reperfused heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 Sep 1;311(3):H713–24. DOI: 10.1152/ajpheart.00142.2016.