

# Изучение влияния фабомотизола дигидрохлорида на морфологическую картину левого желудочка сердца у крыс с подострым инфарктом миокарда

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Аннотация.** Цель. Изучение влияния систематической терапии фабомотизола дигидрохлоридом на морфологическую картину левого желудочка (ЛЖ) сердца у крыс в подостром периоде инфаркта миокарда (ИМ). *Материалы и методы.* Моделирование ИМ проводили по методу A.Selye. Фабомотизола дигидрохлорид вводили крысам внутривентрикулярно 1 раз в сутки с 15-го по 28-й день после ИМ в дозе 15 мг/кг. По окончании эксперимента проводили эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие. Образцы сердец после фиксации в формалине и стандартной проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы сердец микрофотографировали в проходящем свете. *Результаты.* Дилатация полости ЛЖ и истончение его стенок у животных, получавших фабомотизола дигидрохлорид, менее выражены, чем у контрольных крыс с ИМ. В периинфарктной зоне миокарда у крыс, получавших фабомотизола дигидрохлорид, волнообразная деформация и фрагментация кардиомиоцитов (КМ) менее интенсивна, а поперечная исчерченность миофибрилл, напротив, более выражена, чем в контроле. У животных, получавших фабомотизола дигидрохлорид, периинфарктная зона хорошо васкуляризирована. *Заключение.* Согласно результатам морфологических исследований, выполненных на модели подострой ишемии миокарда у крыс, продемонстрировано, что систематическая терапия фабомотизола дигидрохлоридом способствует не только значимому уменьшению зоны некроза, но и в определенной мере препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования. У животных, получавших фабомотизола дигидрохлорид, в отличие от контрольных крыс, в сердечной мышце преобладают репаративные процессы. Эти наблюдения свидетельствуют о наличии у препарата кардиопротективной активности.

**Ключевые слова:** фабомотизола дигидрохлорид; инфаркт миокарда; морфология; кардиомиоциты

## Для цитирования:

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Дурнев А. Д. Изучение влияния фабомотизола дигидрохлорида на морфологическую картину левого желудочка сердца у крыс с подострым инфарктом миокарда. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2021;(4):29–35. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-29-35>

**Поступила:** 01 декабря 2021 г. **Принята:** 15 декабря 2021 г. **Опубликована:** 30 декабря 2021 г.

## Investigation of the fabomotizol dihydrochloride effect on the morphological picture of the heart left ventricle in rats with the subacute myocardial infarction

Miroshkina IA, Sorokina AV, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovsky SA, Durnev AD

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

**Abstract.** *The purpose of the study.* Investigation of the effect of the fabomotizol dihydrochloride systematic therapy on the morphological picture of the heart left ventricle (LV) in rats in the subacute period of myocardial infarction. *Materials and methods.* Myocardial infarction (MI) modeling was carried out using the A.Selye method. Fabomotizol dihydrochloride was administered to rats intraperitoneally 1 time per day from the 15th to the 28th day after MI at a dose of 15 mg/kg. At the end of the experiment, euthanasia and a pathoanatomic autopsy were performed. Samples of hearts after fixation in formalin and standard wiring were poured into paraffin blocks. Histological sections of the hearts were microscopied in transmitted light. *Results.* Dilation of the LV cavity and thinning of its walls in animals treated with fabomotizol dihydrochloride are less pronounced than in control rats with MI. In the periinfarction zone of the myocardium in rats treated with fabomotizol dihydrochloride, wave-like deformation and fragmentation of cardiomyocytes is less intense, and the transverse striation of myofibrils, on the contrary, is more pronounced than in the control. In animals treated with fabomotizol dihydrochloride, the periinfarction zone is well vascularized. *Conclusion.* According to the results of morphological studies performed on a model of subacute MI in rats, it was demonstrated that systematic therapy with fabomotizole dihydrochloride contributes not only to a significant reduction in the necrosis zone, but also to a certain extent prevents the development of early postinfarction remodeling. In rats treated with fabomotizol dihydrochloride, in contrast to control animals, reparative processes prevail in the cardiac muscle. These observations indicate the presence of cardioprotective activity in the drug.

**Keywords:** fabomotizol dihydrochloride; myocardial infarction; morphology; cardiomyocytes

## For citations:

Miroshkina IA, Sorokina AV, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovsky SA, Durnev AD. Investigation of the fabomotizol dihydrochloride effect on the morphological picture of the heart left ventricle in rats with the subacute myocardial infarction. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2021;(4):29–35. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-29-35>

**Received:** December 01, 2021. **Accepted:** December 15, 2021. **Published:** December 30, 2021

## Введение / Introduction

Оригинальный анксиолитик фабомотизола дигидрохлорид (афобазол) обладает сложным механизмом анксиолитического действия, включающим в себя агонистическое влияние на  $\sigma_1$ -рецепторы [1, 2]. Показано, что помимо, собственно анксиолити-

ческой, афобазол проявляет и антиаритмическую [3, 4], и антиишемическую [5] активность которая во многом связана с его сродством к  $\sigma_1$ -рецепторам. В исследованиях, проводимых на модели острой ишемии миокарда, было продемонстрировано, что терапия фабомотизола дигидрохлоридом в определённой мере препятствует развитию раннего постинфарктного ремо-

делирования ЛЖ [5, 6]. Следующим этапом работы является изучение кардиопротективного действия фабомотизола дигидрохлорида в условиях подострой ишемии миокарда, с целью оценки влияния препарата на морфофункциональное состояние кардиомиоцитов (КМ) и интенсивность репаративных процессов в сердечной мышце.

### Цель исследования / The aim of study

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния систематической терапии фабомотизола дигидрохлоридом на морфологическую картину левого желудочка сердца у крыс в подостром периоде ИМ.

### Материалы и методы/ Materials and methods

**Животные.** Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 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 соответствии с ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России № 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. Крыс содержали в стандартных клетках, с предоставлением брикетированного корма и воды *ad libitum* при регулируемом 12/12 (свет/темнота) световом режиме. Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

**Экспериментальный протокол.** Крыс рандомизировали на 3 группы: 1-я – ложнооперированные животные ( $n = 8$ ); 2-я – животные с ИМ – контроль ( $n = 6$ ); 3-я – животные с ИМ, получавшие фабомотизола дигидрохлорид ( $n = 6$ ). Моделирование ИМ проводили по методу A.Selye [7]. Во 2-ю и 3-ю группы включали только тех животных, у которых через 1 час после перевязки коронарной артерии в I и/или II стандартных отведениях ЭКГ регистрировали глубокий зубец Q. Фабомотизола дигидрохлорид вводили животным 3-й группы внутривенно 1 раз в сутки с 15-го по 28-й день после ИМ в дозе 15 мг/кг. Крысам

контрольной группы, а также ложнооперированным (ЛО) животным по аналогичной схеме вводили эквивалентный объём изотонического раствора натрия хлорида. По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии в соответствии с ГОСТом 33215-2014, сердца извлекали из грудных клеток для дальнейших морфологических исследований.

**Морфологические исследования.** После проведения эвтаназии сердца извлекали для последующего микроскопического исследования, фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина (готовый раствор производства ООО «Бивитрум»).

Сердца после окончания фиксации и стандартной проводки (автоматизированный тканевой процессор Leica TP1020, Германия) заливали в парафиновые блоки (система заливки тканей с графическим дисплеем Tissue-Tek®ТЕК™, США) [8]. Готовили гистологические срезы сердец (толщиной 5 мкм) с помощью микротомы ротационного Accu-Cut®SPM™, США.

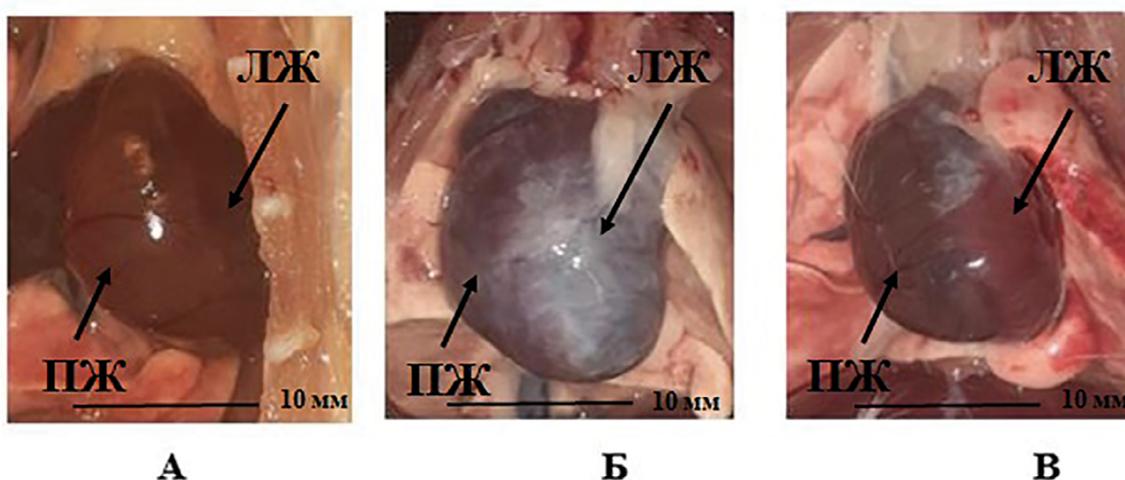
Полученные срезы помещали на стекло с полилизиновым покрытием (Menzel) и окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами (Serva) с последующей докраской 1 % водным раствором эозина (Bio-Optica). Микропрепараты фотографировали цифровой зеркальной камерой Canon EOD 1000 с использованием макрообъектива. Фотографии сердец сохраняли в формате jpeg и анализировали с помощью программы Adobe Photoshop CS5. Морфометрические измерения производили на поперечном срединном срезе сердца. Срезы микроскопировали в проходящем свете (микроскоп Nikon eclipse 55i, увеличение  $\times 100$ ,  $\times 200$ ).

**Статистический анализ.** Нормальность распределения результатов морфометрии проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий – по Левену. Так как распределение вариант не отличалось от нормального, а дисперсии были гомогенны, то статистическую значимость различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение / Results and discussion

#### *Результаты патологоанатомического вскрытия*

Результаты патологоанатомического вскрытия свидетельствуют о том, что морфологическая картина сердец ложнооперированных животных соответствовала анатомической норме: сердца были тёмно-красного цвета, конусообразной формы (рис. 1). Эпикард имел обычный вид. Полости сердца были запустевшими, не расширенными, предсердно-желудочковые отверстия проходимыми. Изменений консистенции сердечной мышцы не было выявлено. На разрезе толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ)



**Рис. 1.** Фотографии сердец: А – ложнооперированного животного; Б – контрольного животного с ИМ; В – животного, получавшего фабомотизола дигидрохлорид (15 мг/кг/сут в/б) с 15-го по 28-й день после воспроизведения ИМ  
**Fig. 1.** Photos of hearts: A – the heart of a sham operated animal; B – the heart of a control animal with MI; V – the heart of an animal treated with fabomotizol dihydrochloride (15 mg/ kg/ day in /b) from the 15th to the 28th day after MI reproduction

визуально была в пределах нормы. Эндокард и миокард не имели особенностей. Венечные сосуды были умеренно кровенаполнены.

У крыс контрольной группы (подострая ишемия миокарда) сердца имели тёмно-красный цвет, выявлялась выраженная область цианоза. Форма сердца была близка к шаровидной (см. рис. 1). Полости сердца были кровенаполнены и дилатированы, предсердно-желудочковые отверстия проходимы. Ниже места перевязки левой коронарной артерии на передней стенке ЛЖ визуализировалась зона некроза, имеющая неправильную форму и сероватый оттенок. Передняя стенка ЛЖ визуально была истонченной, консистенция сердечной мышцы дрябловатой. Венечные сосуды были кровенаполнены. В эндокарде ЛЖ выявлялись точечные кровоизлияния.

У животных основной группы (ИМ + фабомотизола дигидрохлорид) сердца были тёмно-красного цвета с незначительной областью цианоза, которая располагалась преимущественно вокруг зоны некроза. Форма сердца была ближе к конусообразной (см. рис. 1). Полости сердца были кровенаполненными, незначительно дилатированными, предсердно-желудочковые отверстия проходимыми. Ниже места перевязки левой коронарной артерии на передней стенке ЛЖ визуализировалась зона некроза, имеющая неправильную форму и сероватый оттенок, однако её размеры были визуально меньше, чем у контрольных животных (см. рис. 1). Истончение передней стенки ЛЖ было менее выражено, чем в контрольной группе. Сердечная мышца имела слегка дрябловатую консистенцию. В эндокарде ЛЖ выявлялись единичные точечные кровоизлияния. Венечные сосуды были умеренно кровенаполнены.

Таким образом, согласно результатам патологоанатомического вскрытия, у животных контрольной группы диагностировался передний или переднебоковой трансмуральный ИМ, сопровождающийся истончением стенки ЛЖ сердца. У животных, получавших систематическую терапию фабомотизола дигидрохлоридом, визуально площадь ИМ была меньше, передняя стенка ЛЖ была сердца менее истонченной, миокард менее дряблым.

#### *Результаты морфометрического исследования*

Согласно результатам морфометрического исследования, у контрольных животных площадь ИМ в среднем составляет  $6,91 \pm 0,42 \text{ мм}^2$ , тогда как у леченных животных этот показатель статистически значимо меньше –  $4,72 \pm 0,69 \text{ мм}^2$  ( $p = 0,0216$ ). То же касается и площади полости ЛЖ – у крыс, получавших афобазол, она меньше, чем в контрольной группе, соответственно,  $14,68 \pm 0,68 \text{ мм}^2$  и  $24,82 \pm 2,05 \text{ мм}^2$  (табл. 1).

Таким образом, систематическая терапия фабомотизола дигидрохлоридом способствует не только значимому уменьшению зоны некроза, но и в определённой мере препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования

#### *Результаты микроскопического исследования*

Гистоархитектоника сердец крыс ложнооперированной группы не нарушена. Изредка между отдельными группами КМ обнаруживаются небольшие кровоизлияния. В стенке сердца крысы определяются оболочки: наружная (эпикард), средняя (миокард) и внутренняя (эндокард). Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен поперечнополосатыми клетками сердечной мышцы (КМ), расположенными послойно. КМ имеют характерную форму и величину. В КМ выявляется отчётливо выраженная поперечная исчерченность.

Таблица 1

Влияние фабототизола гидрохлорида (15 мг/кг в/б 1 раз в день с 15-го по 28-ой день ИМ) на морфометрические показатели ЛЖ сердца крыс

Table 1

The fabomotizol hydrochloride effect (15 mg / kg i.p. 1 time per day from the 15th to the 28th day of MI) on the morphometric parameters of the rat heart LV

Группа	Толщина передней стенки ЛЖ, мм	Диаметр полости ЛЖ, мм	Площадь инфаркта миокарда, мм <sup>2</sup>	Площадь ЛЖ, мм <sup>2</sup>	Площадь полости ЛЖ, мм <sup>2</sup>	Площадь миокарда ЛЖ, мм <sup>2</sup>
ЛО, n = 8	2,25±0,16 p = 0,005	4,42±0,25 p = 0,0002		54,69±2,24 p = 0,67	11,72±1,13 p = 0,0002	42,98±1,49 p = 0,0006
ИМ контроль, n = 6	0,98±0,0,24	6,9±30,34	6,91±0,42	58,24±4,38	24,82±2,05	26,51±3,91
ИМ + фабототизола дигидрохлорид, n = 6	1,50±0,34 p = 0,15	5,38±0,13 p = 0,0007 p <sub>1</sub> = 0,0178	4,72±0,69 p = 0,0216	56,42±1,69 p = 0,66	14,68±0,68 p = 0,0002	37,03±2,57 p = 0,0122

Примечания: 1. Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; 2. P – ошибка первого рода по отношению к контролю с ИМ; 3. P<sub>1</sub> – ошибка первого рода по отношению к ЛО.

Notes: 1. Arithmetic averages and their standard errors are shown; 2. P is an error of the first kind in relation to the control with myocardial infarction; 3. P<sub>1</sub> is an error of the first kind in relation to LO.

Ядра КМ хорошо различимы, имеют характерную величину. Изредка обнаруживаются гипертрофированные ядра КМ с расплывленным хроматином. Между мышечными элементами миокарда выявляются рыхлая соединительная ткань и кровеносные сосуды. Сосуды миокарда полнокровны. Наружная оболочка сердца (эпикард) представлена соединительнотканной пластиной, плотно срастающейся с миокардом. Таким образом, микроскопическая картина миокарда ложнооперированных животных соответствует норме.

Для сердец животных контрольной группы (инфаркт миокарда) характерна выраженная дилатация полости ЛЖ. Передняя стенка ЛЖ сильно истончена. В стенке сердца определяются оболочки: наружная (эпикард), средняя (миокард) и внутренняя (эндокард). Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца.

На поперечном срединном срезе миокарда ЛЖ сердца определяются очаг ишемического поражения, периинфарктная зона и условно интактная зона миокарда. В зоне некроза, в значительной мере замещённой соединительной тканью, визуализируется неспецифическая грануляционная ткань с большим количеством фибробластов (рис. 2).

В периинфарктной зоне миокарда сильно выражена волнообразная деформация и фрагментация клеток сердечной мышцы. В КМ выявляется слабо выраженная поперечная исчерченность. Ядра КМ хорошо различимы (рис. 3). Количество сосудов незначительно.

В условно интактной зоне миокарда большая часть КМ имеет характерную форму и величину. Однако ближе к периинфарктной зоне визуализируются КМ с волнообразной деформацией и фрагментацией, миофибриллы которых имеют слабую поперечную исчерченность. Между группами этих КМ выявляются очаги кровоизлияний. Эпикард представлен соединительнотканной пластиной, плотно срастающейся с миокардом.

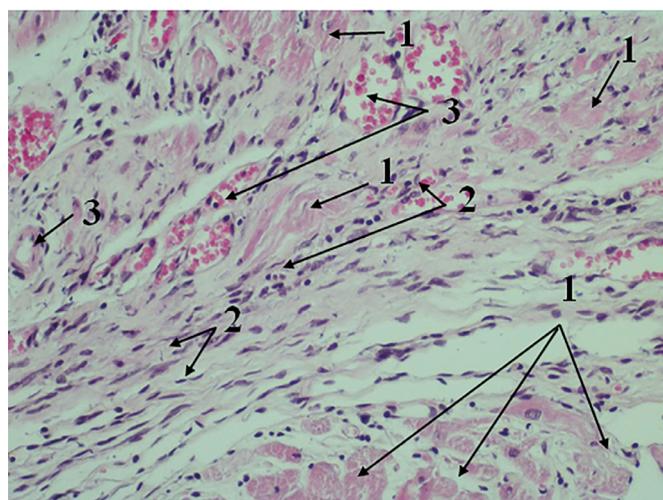


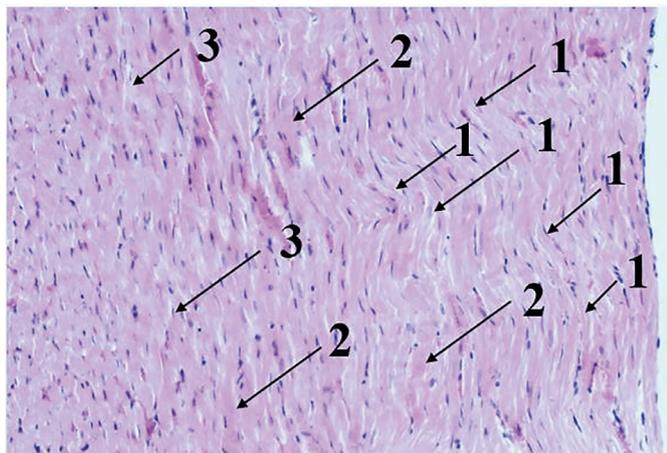
Рис. 2. Микрофотография зоны некроза сердечной мышцы крысы контрольной группы с ИМ. 28-й день после перевязки левой коронарной артерии:

1 – потеря поперечной исчерченности в КМ; 2 – фибробласты; 3 – сосуды; окраска галлоцианин-эозином. Увеличение × 200

Fig. 2. Microphoto of the cardiac muscle necrosis zone of a control rat with MI. 28th day after ligation of the left coronary artery:

1 – loss of transverse striation in CM; 2 – fibroblasts; 3 – vessels; staining with gallocyanine-eosin (× 200)

У животных основной группы, получавших фабототизола дигидрохлорид с 1-го по 15-й день после воспроизведения ИМ, как и в контрольной группе, эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца, на поперечном срединном срезе миокарда ЛЖ сердца определяется очаг ишемического поражения, периинфарктная зона и условно интактная зона миокарда. Визуально истончение передней стенки ЛЖ и дилатация его полости менее выражены, чем у крыс контрольной группы.



**Рис. 3.** Микрофотография периинфарктной зоны сердечной мышцы крысы контрольной группы с ИМ. 28-й день после перевязки левой коронарной артерии. Количество сосудов незначительно:

1 – волнообразная деформация КМ; 2 – потеря поперечной исчерченности в КМ; 3 – капилляры в периинфарктной зоне миокарда; окраска галлоцианин-эозином. Увеличение  $\times 100$

**Fig. 3.** Microphoto of the heart muscle periinfarction zone of a control rat with MI. 28th day after ligation of the left coronary artery. The number of vessels is insignificant:

1 – wavelike deformation of CM; 2 – loss of transverse striation in CM; 3 – capillaries in the periinfarction zone of the myocardium; staining with gallocyanine-eosin ( $\times 100$ )

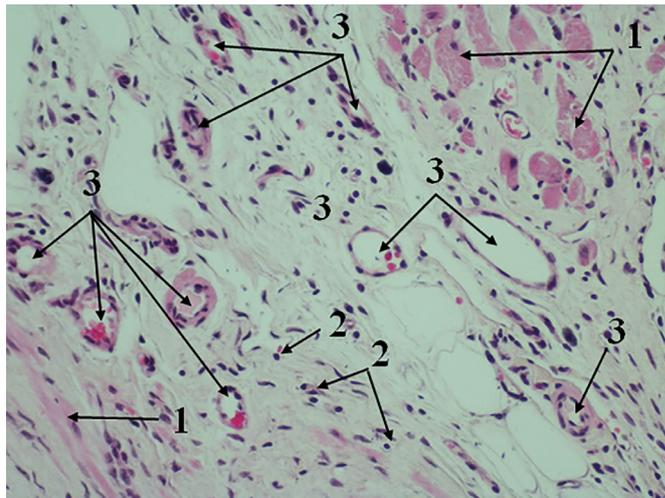
В зоне некроза, так же как и у контрольных животных, визуализируется неспецифическая грануляционная ткань, в значительной мере замещённая соединительной тканью. Однако, в отличие от контроля, в грануляционной ткани, преимущественно на границе с периинфарктной зоной, в поле зрения присутствует большое количество сосудов (рис. 4).

Периинфарктная зона миокарда также лучше васкуляризирована, чем у животных контрольной группы, а степень волнообразной деформации и фрагментации КМ меньше. Большинство миофибрилл в периинфарктной зоне, в отличие от контроля, имеют выраженную поперечную исчерченность. Ядра КМ хорошо различимы (рис. 5).

В условно интактной зоне преобладают КМ характерной формы и величины с выраженной поперечной исчерченностью миофибрилл и неизменёнными ядрами. Между отдельными группами КМ в этой зоне обнаруживаются небольшие кровоизлияния. Деформированные КМ практически отсутствуют. Эпикард представлен соединительнотканной пластиной, плотно срастающейся с миокардом.

Результаты проведённого микроскопического исследования свидетельствуют о том, что систематическая экспериментальная терапия фабомотизола дигидрохлоридом, проводимая в период с 15-го по 28-й день после воспроизведения ИМ, оказывает кардиопротективное действие:

– дилатация полости ЛЖ и истончение его стенок у животных, получавших фабомотизола дигидрохлорид, менее выражены, чем у контрольных крыс с ИМ.

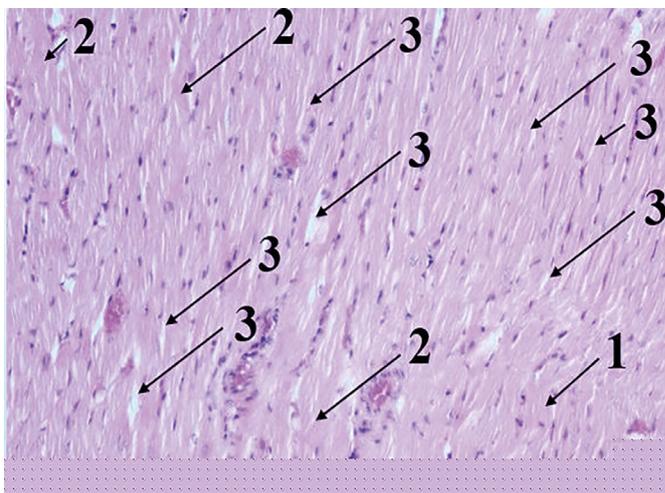


**Рис. 4.** Микрофотография зоны некроза сердечной мышцы крысы, получавшей фабомотизола дигидрохлорид (15 мг/кг/сут в/б с 15-го по 28-й день ИМ):

1 – плазмокоагуляция, потеря поперечной исчерченности в КМ; 2 – фибробласты; 3 – сосуды; окраска галлоцианин-эозином. Увеличение  $\times 200$

**Fig. 4.** Microphoto of the cardiac muscle necrosis zone of a rat treated with fabomotizol dihydrochloride (15 mg/ kg / day i.p. from the 15th to the 28th day MI):

1 – plasmocoagulation, loss of transverse striation in CM; 2 – fibroblasts; 3 – vessels; staining with gallocyanine-eosin ( $\times 200$ ).



**Рис. 5.** Микрофотография периинфарктной зоны сердечной мышцы крысы, получавшей фабомотизола дигидрохлорид (15 мг/кг/сут в/б с 15-го по 28-й день ИМ). Миокард хорошо васкуляризирован:

1 – волнообразная деформация КМ; 2 – потеря поперечной исчерченности; 3 – капилляры в периинфарктной зоне миокарда; окраска галлоцианин-эозином. Увеличение  $\times 100$ .

**Fig. 5.** Microphoto of the heart muscle periinfarction zone of a rat treated with fabomotizol dihydrochloride (15 mg/ kg/ day i.p. from the 15th to the 28th day of MI). The myocardium is well vascularized:

1 – undulating deformation of CM; 2 – loss of transverse striation; 3 – capillaries in the periinfarction zone of the myocardium; staining with gallocyanine-eosin ( $\times 100$ ).

– волнообразная деформация и фрагментация КМ в перинфарктной зоне у крыс, получавших фабомотизола дигидрохлорид, менее выражены, чем в контрольной группе.

– у крыс, получавших фабомотизола дигидрохлорид, в отличие от животных контрольной группы, миофибриллы в перинфарктной зоне миокарда имеют выраженную поперечную исчерченность.

– если у животных контрольной группы количество сосудов в перинфарктной зоне незначительно, то у крыс, получавших фабомотизола дигидрохлорид, перинфарктная зона хорошо васкуляризирована.

Известно, что кардиопротективное действие фабомотизола в определённой мере связано с его агонистическим влиянием в отношении  $\sigma_1$ -рецепторов, которые рассматривают как эволюционно сложившийся «ремонтный комплекс» клетки [2]. Можно предполагать, что улучшение морфофункциональ-

ного состояния КМ объясняется такими свойствами  $\sigma_1$ -рецепторов, как способность оптимизировать гомеостаз ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [9, 10] и энергообразующую функцию митохондрий [11] в КМ.

### Выводы / Conclusions

Согласно результатам морфологических исследований, выполненных на модели подострой ишемии миокарда у крыс, продемонстрировано, что систематическая терапия фабомотизола дигидрохлоридом способствует не только значимому уменьшению зоны некроза, но и в определённой мере препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования. У животных, получавших фабомотизола дигидрохлорид, в отличие от контрольных крыс, в сердечной мышце преобладают репаративные процессы.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мирошкина Ирина Александровна**  
Автор, ответственный за переписку

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

SPIN-код: 4697-7938

н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Miroshkina Irina A.**

*Corresponding author*

e-mail: iris10.81@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

SPIN code: 4697-7938

Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Сорокина Александра Валериановна**

e-mail: alex54.sorokina@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Sorokina Alexandra V.**

e-mail: alex54.sorokina@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

PhD in Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**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, Россия

**Tsorin Iosif B.**

e-mail: tsorin@yandex.ru

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

SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. Biological, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Столярук Валерий Николаевич**

e-mail: char11@qip.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, Россия

**Stolyaruk Valeryi N.**

e-mail: char11@qip.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

SPIN code: 3405-8229

PhD Med. Sci., Senior Researcher Scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

**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, Россия

**Дурнев Андрей Дмитриевич**  
 e-mail: [durnev@academpharm.ru](mailto:durnev@academpharm.ru)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>  
 SPIN-код: 8426-0380  
 д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Kryzhanovskiy 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, Russia

**Durnev Andrey D.**  
 e-mail: [durnev@academpharm.ru](mailto:durnev@academpharm.ru)  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>  
 SPIN code: 8426-0380  
 Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

#### Список литературы / References

1. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Бледнов Ю.А., Балыштов Б.А., Виглинская И.В., Козловская М.М., Колотилинская Н.В., Яркова М.А., Савельев В.Л., Гарибова Т.Л., Вальдман Е.А. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998;4(11):3–9. [Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Blednov YA, Badyshtov BA, Viglinskaya IV, Kozlovskaya MM, Kolotilinskaya NV, Yarkova MA, Savel'ev VL, Garibova TL, Val'dman EA. Farmakogeneticheskaya kontseptsiya anksioselektivnogo effekta. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 1998;4(11):3–9. (In Russ).]
2. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(1):3–11. [Seredenin SB, Voronin MV. Neuroreceptor Mechanisms Involved in the Action of Afobazole. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(1):3–11. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2009-72-1-3-11.
3. 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).]
4. 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).]
5. 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. Study of Anti-ischemic Effect of Afobazole in Experimental Myocardial Infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;150(9):284–287. (In Russ).] DOI: 10.1007/s10517-011-1131-4.
6. Мирошкина И.А., Ионова Е.О. Изучение влияния афобазола на ремоделирование левого желудочка сердца на модели острого инфаркта миокарда. Достижения современной фармакологической науки. Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с Международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова. Рязань, 2015;208–213. [Miroshkina IA, Ionova EO. Izuchenie vliyaniya afobazola na remodelirovanie levogo zheludochka serdtsa na modeli ostrogo infarkta miokarda. Dostizheniya sovremennoi farmakologicheskoi nauki. Sbornik materialov Vserossiiskoi konferentsii molodykh uchenykh s Mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 150-letiyu so dnya rozhdeniya akademika N.P. Kravkova. Ryazan'. 2015;208–213. (In Russ).]
7. Selye AI, Bajuz E, Crasso S, Nendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960;11:398–407. DOI: 10.1177/000331976001100505.
8. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. Смоленск: САУ; 2000. [Sapozhnikov AG, Dorosevich AE. Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo. Smolensk: SAU; 2000. (In Russ).]
9. Tchedre KT, Huang RQ, Dibas A, Krishnamoorthy RR, Dillon G.H, Yorio T. Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction. *Investigative Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4993–5002. DOI: 10.1167/iovs.08-1867.
10. Tagashira H, Bhuiyan MS, Fukunaga K. Diverse regulation of IP3 and ryanodine receptors by pentazocine through  $\sigma$ 1-receptor in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(8):1201–1212. DOI: 10.1152/ajpheart.00300.2013.
11. Mammucari C, Patron M, Granatiero V, Rizzuto R. Molecules and roles of mitochondrial calcium signaling. *Biofactors*. 2011;37(3):219–227. DOI: 10.1002/biof.160.