



Нейрохимические аспекты фармакологической активности кардиотропного соединения АЛМ-802S

Цорин И. Б., Колик Л. Г., Вититнова М. Б., Барчуков В. В., Мокров Г. В.,
Кудрин В. С., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. В ряду алкоксифенилтриазаалканов выявлено соединение АЛМ-802S, обладающее выраженным кардиотропным действием. В структуру этого вещества входят 2 фармакофорных компонента кардиопротективного средства триметазидина, которые потенциально могут вызывать экстрапирамидные расстройства. Соединение АЛМ-802S, помимо кардиотропной активности, обладает анксиолитическим и анальгетическим действием. Не исключено, что соединение АЛМ-802S, воздействуя на центральные и периферические серотонинергическую и дофаминергическую медиаторные системы, может, также как и триметазидин, вызывать центральные побочные эффекты.

Цель исследования. Оценить влияние соединения АЛМ-802S на содержание биогенных катехоламинов, индоламинов и их метаболитов в плазме крови и отдельных структурах головного мозга у крыс.

Материалы и методы. Опыты проводили на белых крысах самцах массой 180–200 г. Исследуемое вещество вводили в дозе 5 мг/кг в/б за 60 мин до декапитации. Содержание индоламинов и катехоламинов в плазме крови и структурах мозга определяли с помощью ВЭЖХ/ЭД.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что соединение АЛМ-802S при однократном системном введении не влияет на содержание индоламинов в плазме крови и структурах головного мозга крыс. Измерения содержания катехоламинов показали, что соединение АЛМ-802S статистически значимо уменьшает концентрацию в плазме крови ДОФА и ГВК, содержание А, НА, ДА, ДОФУК и соотношения метаболитов практически не изменялось. Из всех изученных структур мозга только в гиппокампе наблюдалось уменьшение соотношения ГВК/ДА, характеризующего скорость распада ДА. В остальных структурах изменений не выявлено.

Заключение. С помощью нейрохимического анализа получена информация об отсутствии выраженного влияния АЛМ-802S на функциональную активность центральной дофаминергической и серотонинергической систем, что минимизирует возможность проявления экстрапирамидных расстройств и развития лекарственной зависимости при использовании АЛМ-802S в терапевтических дозах.

Ключевые слова: соединение АЛМ-802S; триметазидин; крысы; индоламины; катехоламины; серотонин; дофамин; экстрапирамидные расстройства

Для цитирования:

Цорин И. Б., Колик Л. Г., Вититнова М. Б., Барчуков В. В., Мокров Г. В., Кудрин В. С., Крыжановский С. А. Нейрохимические аспекты фармакологической активности кардиотропного соединения АЛМ-802S. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(3):39–46. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-39-46>. EDN: SBQOMY

Поступила: 01.08.2025. В доработанном виде: 10.09.2025. Принята к печати: 20.09.2025. Опубликовано: 30.09.2025.

Neurochemical aspects of the cardiotropic compound ALM-802S pharmacological activity

Iosif B. Tsorin, Larisa G. Kolik, Marina B. Vititnova, Vladimir V. Barchukov, Grigory V. Mokrov, Vladimir S. Kudrin, Sergey A. Kryzhanovskii
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The compound ALM-802S, which has a pronounced cardiotropic effect, has been identified among the alkoxyphenyltriazaoalkanes. The structure of this substance includes 2 pharmacophore components of the cardioprotective agent trimetazidine, which can potentially cause extrapyramidal disorders. The ALM-802S compound, in addition to its cardiotropic activity, has anxiolytic and analgesic effects. It is possible that the ALM-802S compound, acting on the central and peripheral serotonergic and dopaminergic mediator systems, may, like trimetazidine, cause central side effects.

The study aim. It was to evaluate the effect of the ALM-802S compound on the content of biogenic catecholamines, indolamines and their metabolites in blood plasma and separate brain structures in rats.

Materials and methods. The experiments were carried out on white male rats weighing 180–200 g. The test substance was administered at a dose of 5 mg/kg i.p. 60 minutes before decapitation. The content of indolamines and catecholamines in blood plasma and brain structures was determined using HPLC/ED.

Results. Analysis of the obtained data showed that the compound ALM-802S with a single systemic administration does not affect the content of indolamines in blood plasma and brain structures of rats. Measurements of the catecholamine content showed that the ALM-802S compound significantly reduced the concentration of DOPA and HCV in blood plasma, the content of А, НА, ДА, DOPA and the ratio of metabolites remained virtually unchanged. Of all the studied brain structures, only in the hippocampus there was a decrease in the GVK/DA ratio, which characterizes the DA decay rate. No changes were found in the rest of the brain structure.

Conclusion. Using neurochemical analysis, information was obtained on the absence of a pronounced effect of ALM-802S on the functional activity of the central dopaminergic and serotonergic systems, which minimizes the possibility of extrapyramidal disorders and the development of drug dependence when using ALM-802S in therapeutic doses.

Keywords: ALM-802S compound; trimetazidine; rats; indolamines; catecholamines; serotonin; dopamine; extrapyramidal disorders

For citations:

Tsorin IB, Kolik LG, Vititnova MB, Barchukov VV, Mokrov GV, Kudrin VS, Kryzhanovsky SA. Neurochemical aspects of the cardiotropic compound ALM-802S pharmacological activity. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(3):39–46. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-39-46>. EDN: SBQOMY

Received: 01.08.2025. Revision received: 10.09.2025. Accepted: 20.09.2025. Published: 30.09.2025.

Введение / Introduction

Заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются повышенной тревогой и депрессией, поэтому в комплексной терапии часто используют психотропные препараты [1, 2]. Наличие у кардиотропных лекарственных средств анксиолитических и антидепрессивных свойств позволит расширить спектр их применения [3]. Так, например, триметазидин обладает выраженным анксиолитическим и анальгетическим действием в опытах *in vivo* [4–6]. Результаты доклинических и клинических исследований убедительно свидетельствуют о потенциальной возможности использования триметазидина в лечении биполярной депрессии [7, 8]. Однако при применении триметазидина отмечают экстрапирамидные расстройства [9–11] и усугубление симптомов существующих двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона [12]. Потенциальный антипсихотический эффект триметазидина, описанный на грызунах, соответствует гипотезе о том, что триметазидин может проникать через гематоэнцефалический барьер и взаимодействовать с дофаминовыми рецепторами в центральной нервной системе [6].

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в ряду алкоксифенилтриазаалканов, содержащих в структуре фармакофорные компоненты противоишемического лекарственного средства триметазидина, выявлено соединение АЛМ-802S (рис. 1), обладающее выраженными кардиопротективными свойствами, что было доказано на моделях аконитиновых, хлоридкальциевых и хлоридбариевых нарушений ритма сердца у крыс [13, 14]. На скрининговых моделях аритмий соединение по своей антиаритмической активности, как минимум, не уступает таким эталонным препаратам, как новокаинамид, верапамил и амиодарон [13, 14]; предупреждает возникновение фибрилляций желудочков в условиях окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у крыс [14, 15], не уступая по антиаритмической эффективности таким

эталонным препаратам, как новокаинамид, верапамил и амиодарон [14]; обладает противоишемическим действием на модели субэндокардиальной ишемии, в том числе в условиях эндотелиальной дисфункции, проявляет выраженную антиишемическую активность [16, 17]; уменьшает интенсивность ремоделирования левого желудочка сердца в условиях трансляционной модели хронической сердечной недостаточности [18].

Ранее показано, что соединение АЛМ-802S так же как и триметазидин обладает психотропным действием в опытах на животных, эффективно повышая порог болевой реакции при термической стимуляции ноцицепторов на супраспинальном уровне в тесте «горячая пластина» и снижая уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [5, 19]. Нельзя исключить, что соединение АЛМ-802S, обладая сходным с триметазидином спектром фармакологической активности, так же, как и он, может вызывать центральные побочные эффекты, влияя на серотонинергическую и дофаминергическую медиаторные системы.

Цель исследования / Purpose of the study. Оценить влияние соединения АЛМ-802S на содержание биогенных катехоламинов, индоламинов и их метаболитов в плазме крови и отдельных структурах головного мозга у крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проведены на белых беспородных крысах самцах массой 180–200 г ($n = 20$), полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», имеющих ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья и прошедших 15-суточный карантин в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 10 голов, с предоставлением *ad libitum* стандартного брикетированного корма ПК-120-1

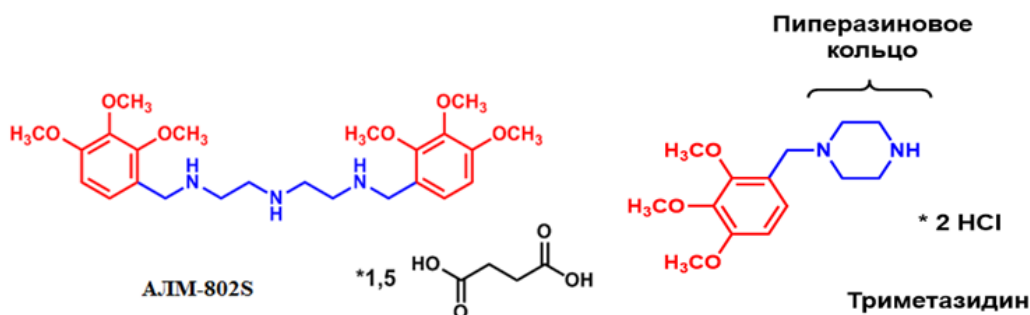


Рис. 1. Структурные формулы соединения АЛМ-802S и триметазидина
Fig. 1. Structural formulas of the compound ALM-802S and trimetazidine

(ООО «Лабораторснаб», РФ) при регулируемом 12/12 световом режиме. Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание)». Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)) и «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Препараты. Соединение АЛМ-802S (N1-(2,3,4-триметоксибензил)-N2-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина сукцинат), синтезированное в отделе химии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», в виде субстанции растворяли в 0,9 % NaCl и вводили животным опытной группы ($n = 10$) однократно в дозе 5 мг/кг, внутривенно (в/в), за 60 мин до декапитации. Крысы контрольной группы ($n = 10$) получали 0,9 % NaCl, в/в по аналогичной схеме, из расчёта 0,1 мл/100 г массы тела животного. Выбор дозы АЛМ-802S основан на ранее полученных данных об анксиолитической и анальгетической активности соединения в диапазоне доз 1–8 мг/кг [19], в которых АЛМ-802S также проявляет кардиотропные свойства [5].

Схема эксперимента. После декапитации крыс структуры головного мозга (фронтальная кора, гипоталамус, прилежащее ядро, стриатум и гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и взвешивали. Кровь собирали в пробирку с 20 мкл 5 % ЭДТА и 5 мкл 10 % метабисульфита калия, затем центрифугировали 20 мин при 3 000 об/мин, затем супернатант переносился в другую пробирку и замораживался для дальнейшего определения катехоламинов и свободного серотонина. Пробы хранили в жидком азоте.

Выделенные структуры мозга крыс размельчали в гомогенизаторе «стекло–тефлон» (0,2 мм) при скорости вращения пестика 3 000 об/мин в 1,0 мл 0,1 н HClO₄ с добавлением 250 пкмоль/мл внутреннего стандарта (3,4-диоксибензиламина, ДНВА, ДГБА). Пробы центрифугировали при 12 000 g в течение 10 мин на рефрижераторной центрифуге Eppendorf 5415R. Надосадочную жидкость в объёме 20 мкл наносили на аналитическую колонку методом прямой инъекции через инжектор Reodyne 7125. А (адреналин), НА (норадреналин), ДОФА (диоксифенил аланин), ДОФУК (3,4 диоксифенилуксусная кислота), ДА (до-

фамин), ГВК (гомованилиновая кислота), 5-ОИУК (5-оксииндолуксусная кислота), 5-метокситирамин (3-МТ) и 5-ОТ (серотонин) разделяли на обращённо-фазной колонке ReproSil-Pur, ODS-3, 4×100 мм, размер частиц 3 мкм (Dr.Majsch GmbH, ФРГ) с использованием в качестве подвижной фазы цитратно-фосфатного буфера pH 3,85, содержащего 0,03 М Na₂PO₄×2H₂O, 0,025 М безводной лимонной кислоты, 0,6 мМ октансульфоната натрия, 0,02 мМ ЭДТА и 8 % ацетонитрила. Определение моноаминов и их метаболитов осуществляли на стеклоуглеродном электроде при потенциале +0,85 В против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,0 мл/мин (на изократическом хроматографе с использованием насоса Gilson-307 (Франция) и электрохимического детектора LC-4В (BAS, США).

Содержание моноаминов и их метаболитов в плазме крови определялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ионная хроматография) с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, США) с инжектором Rheodyne 7125, петля для нанесения образцов 20 мкл. Изучаемые вещества разделяли на обращённо-фазной колонке ReproSil-Pur, ODS-3, 4×100 мм, 3 мкм (Dr.Majsch GmbH, «Элсико», Москва). Насос РМ-80 (BAS, США), скорость элюции подвижной фазы 1,0 мл/мин, при давлении 200 атм. Мобильная фаза: 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9 % ацетонитрила (pH 3,0). Измерение проводили с помощью электрохимического детектора LC-4В (BAS, США) на стеклоуглеродном электроде (+0,85 В) против электрода сравнения Ag/AgCl.

Регистрация образцов проводилась с применением аппаратно-программного комплекса МУЛЬТИХРОМ 1,5 («Амперсент»).

Все использовавшиеся для анализа реактивы были высокой степени чистоты: о.с.ч., х.ч. или analytical grade. Для калибровки хроматографа использовались смеси рабочих стандартов определяемых веществ в концентрации 500 пикомоль/мл. Величины концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали методом «внутреннего стандарта», исходя из отношений площади пиков в стандартной смеси и в образце.

Статистический анализ проводили следующим образом. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий — по Левену. Так как выборки имели нормальное распределение, а дисперсии во многих случаях были негомогенны, то статическую значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента, в случае необходимости используя приближение для выборок с неравными дисперсиями. Результаты представлены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Критический уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Анализ полученных результатов показал, что соединение АЛМ-802S при однократном системном введении не влияет на содержание индоламинов в плазме крови и структурах головного мозга крыс (табл. 1). Показано, что триметазидин значительно повышал уровень серотонина 5-НТ в сыворотке крови и тромбоцитах в подгруппах с инфарктом миокарда, депрессией и инфарктом миокарда, комбинированным с депрессией, по сравнению с животными аналогичных групп, получавших физиологический раствор [3]. Следует подчеркнуть, что регулирующий эффект триметазида на центральную и периферическую серотонинергическую систему проявлялся при его хроническом введении в течение 4 недель [20], но не при остром введении. Для ответа на вопрос, будет ли АЛМ-802S эффективен в отношении депрессивных состояний, развивающихся на фоне инфаркта миокарда или других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, необходимо провести дополнительные исследования при его субхроническом и хроническом введении в условиях моделирования сопутствующей патологии.

Полученные данные по содержанию катехоламинов в плазме крови и структурах мозга указывают на

то, что под влиянием соединения АЛМ-802S в плазме крови уменьшалось содержание ДОФА (в 1,7 раза, $p < 0,05$) и ГВК (в 1,9 раза, $p < 0,05$) при отсутствии статистически значимых изменений в содержании А, НА, ДА, ДОФУК и соотношения метаболитов (табл. 2). Во всех изученных структурах головного мозга содержание НА, ДА и их метаболитов под влиянием соединения АЛМ-802S практически не менялось (см. табл. 2), однако в гиппокампе отмечалось статистически значимое снижение в 2,7 раза показателя утилизации ДА (ГВК/ДА), который характеризует скорость превращения ДА в его метаболит ГВК. Так, в контрольной группе этот показатель был равен $1,12 \pm 0,53$ нМ/г, а у животных, получавших АЛМ-802S — $0,42 \pm 0,06$ нМ/г ($p < 0,05$).

В ряде исследований описаны случаи, когда триметазидин может вызывать экстрапирамидные расстройства, характерные для антипсихотиков. Так, например, согласно результатам корейского общенационального популяционного исследования, систематическая терапия триметазидином значительно повышает риск развития паркинсонизма, при этом наиболее частыми экстрапирамидными симптомами, о которых сообщалось, были акинезия, ригидность, нарушения осанки и походки, особенно у пациентов старшей возрастной

Таблица 1

Влияние соединения АЛМ-802S (5 мг/кг, в/б, за 60 мин до декапитации) на содержание индоламинов в плазме крови и структурах мозга крыс

Table 1

Effect of the compound ALM-802S (5 mg/kg, i.p., 60 minutes before decapitation) on the content of indolamines in the blood plasma and brain structures of rats

Вещество Substance	5-ОТФ 5-OTF	5-ОТ 5-OT	5-ОИУК 5-OIUK	5-ОИУК/ 5-ОТ 5-OIUK/OT
Плазма крови				
Контроль	$8,89 \pm 1,32$	$4349,87 \pm 375,78$	$122,76 \pm 10,40$	$0,03 \pm 0,0$
АЛМ-802S	$8,89 \pm 1,81$	$4880,71 \pm 411,37$	$133,29 \pm 16,28$	$0,03 \pm 0,01$
Фронтальная кора				
Контроль		$5878,26 \pm 1389,63$	$10583,98 \pm 3809,76$	$1,65 \pm 0,31$
АЛМ-802S		$5298,03 \pm 1058,35$	$7443,78 \pm 1208,1$	$2,66 \pm 0,82$
Гипоталамус				
Контроль		$8914,76 \pm 358,46$	$10588,27 \pm 909,11$	$1,17 \pm 0,06$
АЛМ-802S		$8746,67 \pm 413,9$	$10139,65 \pm 514,65$	$1,19 \pm 0,09$
Прилежащее ядро				
Контроль		$4950,30 \pm 687,67$	$7250,85 \pm 1115,75$	$1,54 \pm 0,17$
АЛМ-802S		$4885,00 \pm 616,9$	$7971,87 \pm 841,95$	$1,70 \pm 0,07$
Стриатум				
Контроль		$3444,03 \pm 315,98$	$7428,06 \pm 622,50$	$2,19 \pm 0,08$
АЛМ-802S		$3742,98 \pm 240,15$	$7734,56 \pm 577,55$	$2,06 \pm 0,08$
Гиппокамп				
Контроль		$2902,64 \pm 201,77$	$5505,39 \pm 287,21$	$1,96 \pm 0,11$
АЛМ-802S		$2878,29 \pm 195,98$	$6372,75 \pm 556,92$	$2,21 \pm 0,09$

Примечания: 1. Данные представлены в пмоль/мг ткани; 2. Приведены средние арифметические значения и их стандартные ошибки.

Notes: 1. Data is presented in pmol/mg of tissue; 2. Shows the arithmetic averages and their standard errors.

Таблица 2
Влияние АЛМ-802S (5 мг/кг, в/б, за 60 мин до декапитации) на содержание катехоламинов и их метаболитов в плазме крови и структурах мозга крыс

Table 2
Effect of ALM-802S (5 mg/kg, i.p., 60 minutes before decapitation) on the content of catecholamines and their metabolites in blood plasma and brain structures of rats

Вещество Substance	A	НА NA	ДОФА DOFA	ДА DA	ДОФУК DOFUK	ГБК GBA	3-МТ 3-MT	ДОФУК/ ДА DOFUK/DA	ГБК/ДА GBA/DA
Плазма крови									
Контроль	38,34±17,71	11,56±4,84	8,48±1,14	9,18±1,99	18,73±2,09	32,12±5,59	НПД	3,01±0,68	5,49±2,09
АЛМ-802	55,87±11,14	15,24±3,71	4,86±1,15*	8,07±2,18	19,19±3,65	16,32±4,58*	НПД	6,59±3,3	2,68±0,56
Фронтальная кора									
Контроль	3698,78±2398,33			970,51±240,98	1217,76±671,85	13536,80±11,042	1520,18±633,64	1,24±0,37	6,75±3,48
АЛМ-802	1867,05±295,86			831,58±131,71	520,04±120,06	1810,72±398,52	690,74±188,74	0,82±0,19	3,27±0,99
Гипоталамус									
Контроль	12155,61±625,76			2281,54±185,39	117,58±26,15	476,51±248,04	135,06±17,96	0,07±0,03	0,23±0,17
АЛМ-802	10650,18±699,18			2049,98±210,95	106,19±23,21	86,15±28,17	135,57±51,04	0,05±0,01	0,04±0,01
Прилежащее ядро									
Контроль	6197,13±1265,12			31835,36±4365,84	2928,72±337,56	1755,43±432,06	663,42±171,13	0,1±0,01	0,5±0,01
АЛМ-802	5647,93±774,12			41534,81±3611,4	3786,29±336,22	1778,68±162,63	877,14±88,96	0,1±0,01	0,1±0,01
Стриатум									
Контроль	1063,98±121,04			64248,51±3712,82	7566,4±492,68	2892,42±206,77	1490,41±170,4	0,12±0,01	0,05±0,00
АЛМ-802	1395,39±179,33			61587,58±5686,73	7185,59±726,32	2784,24±240,41	1369,19±121,94	0,12±0,00	0,05±0,00
Гиппокамп									
Контроль	3280,36±179,34			116,93±15,10	96,78±17,8	112,0±21,62	153,76±64,19	0,85±0,17	1,12±0,53
АЛМ-802	3355,3±292,17			153,24±26,47	94,99±14,59	87,85±20,67	63,46±17,54	0,55±0,09	0,42±0,06*

Примечания: 1. Данные представлены в пмоль/мг ткани; 2. Приведены средние арифметические значения и их стандартные ошибки; 3 * — $p < 0,05$ по отношению к контролю (t-критерий Стьюдента).

Notes: 1. Data are presented in pmol/mg tissue; 2. Mean values and their standard errors are given; 3 * — $p < 0.05$ compared to the control (Student's t-test).

группы [21, 22]. Такие эффекты триметазидина могут быть вызваны наличием в его химической структуре пиперазинового ядра (см. рис. 1) [11], которое также содержат психотропные препараты прохлорперазин и флуфеназин (рис. 2), которые, как известно, могут вызывать лекарственный паркинсонизм и/или ухудшать течение болезни Паркинсона [23].

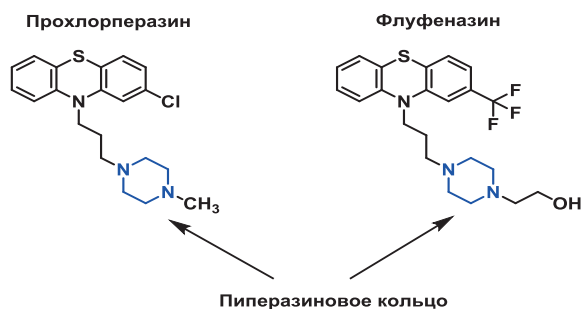


Рис. 2. Структурные формулы прохлорперазина и флуфеназина
Fig. 2. Structural formulas of Prochlorperazine and Fluphenazine

Лекарственные средства, содержащие пиперазиновое ядро, могут вызывать сильное постсинаптическое ингибирование дофаминовых рецепторов, включая дофаминовые рецепторы D2 подтипа [24], которые присутствуют во многих структурах мозга, таких как стриатум, прилежащее ядро, гипоталамус, и играют существенную роль в регуляции движений. Отсутствие в структуре соединения АЛМ-802S пиперазинового ядра позволяет предположить, что, в отличие от близкого к нему по структуре триметазидина, соединение не будет вызывать экстрапирамидных расстройств и, следовательно, иметь лучший профиль фармакологической безопасности.

Судя по вызываемым АЛМ-802S изменениям в содержании биогенных моноаминов и их метаболитов в ЦНС, можно полагать, что фармакологическая

активность нового кардиотропного соединения АЛМ-802S в отношении ЦНС, в частности купирование тревожной реакции и повышение порога болевой реакции, не связана с действием, характерным для психоактивных веществ и сопровождающимся значительным увеличением соотношения ДОФУК/ДА и 5 ОИУК/5-ОТ в стриатуме, а также ГВК/ДА в прилежащем ядре, ассоциированных с формированием лекарственной зависимости [25].

Заключение / Conclusion

В настоящее время к одной из основных целей исследования фармакологической безопасности относят изучение механизма развития как выявленных, так и потенциальных неблагоприятных эффектов. Особо подчёркивается, что при изучении фармакологической безопасности новых лекарственных соединений необходимо учитывать нежелательные эффекты, характерные для их структурных/функциональных аналогов [26]. В данной работе в опытах *ex vivo* с помощью нейрохимического метода анализа проведена экспериментальная оценка возможного механизма центрального действия нового оригинального кардиотропного соединения, созданного с использованием фармакофоров известного лекарственного средства триметазидина, обладающего рядом нежелательных центральных побочных эффектов, выявленных в клинической практике. Нейрохимический анализ содержания катехоламинов, индоламинов и их метаболитов в корковых и подкорковых структурах мозга у крыс позволил получить информацию об отсутствии выраженного влияния соединения АЛМ-802S на функциональную активность дофаминергической и серотонинергической систем, что свидетельствует о том, что при применении соединения АЛМ-802S в терапевтических дозах риск развития экстрапирамидных расстройств и/или лекарственной зависимости минимален.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest, which must be reported in connection with the publication of this article.

Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Цорин Иосиф Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
RSCI SPIN code: 4015-3025

Колик Лариса Геннадьевна — д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Larisa G. Kolik — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of laboratory of medicinal toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Вититнова Марина Борисовна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Барчуков Владимир Валерьевич — к. м. н., н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>
РИНЦ SPIN-код: 6743-4280

Vladimir V. Barchukov — PhD, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-3107>
RSCI SPIN code: 6743-4280

Мокров Григорий Владимирович — к. х. н., зав. лабораторией тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

Grigory V. Mokrov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Head of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
RSCI SPIN code: 8755-7666

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

RSCI SPIN code: 6596-4865

Список литературы / References

1. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1365-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu462.
2. Zhao Q, Sun X, Zhang Y, et al. Network analysis of anxiety and depressive symptoms among patients with heart failure. *BMC Psychiatry*. 2024 Nov 14;24(1):803. doi: 10.1186/s12888-024-06259-0.
3. Liu M, Wei W, Stone CR, et al. Beneficial effects of trimetazidine on expression of serotonin and serotonin transporter in rats with myocardial infarction and depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Mar 16;14:787-797. doi: 10.2147/NDT.S157441.
4. Колик Л.Г., Надорова А.В., Столярчук В.Н., и др. Анксиолитические свойства триметазидина на экспериментальных моделях повышенной тревожности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(11):593-597. [Kolik LG, Nadorova AV, Stolyaruk VN, et al. Anxiolytic properties of trimetazidine in experimental models of increased anxiety. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(11):593-597. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-017-3677-2. EDN: XGVGAX
5. Барчуков В.В. Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов. Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2024. [Barchukov VV. Poisk kardiotropnykh sredstv v ryadu lineynykh i ciklicheskih alkoksisfenilazaalanov. [dissertation] Moscow; 2024. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1673/Barchukov_DISSERTACIYA.pdf. Ссылка активна на 01.07.2025.
6. Erbaş O, Akseki HS, Eliküçük B, Taşkıran D. Antipsychotic-like effect of trimetazidine in a rodent model. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct 22;2013:686304. doi: 10.1155/2013/686304.
7. Bortolasci CC, Kidnapillai S, Spolding B, et al. Use of a gene expression signature to identify trimetazidine for repurposing to treat bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2023 Dec;25(8):661-670. doi: 10.1111/bdi.13319.
8. Khanra S, Reddy P, Giménez-Palomo A, et al. Metabolic regulation to treat bipolar depression: mechanisms and targeting by trimetazidine. *Mol Psychiatry*. 2023 Aug;28(8):3231-3242. doi: 10.1038/s41380-023-02134-8.
9. Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, et al. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie*. 2005 Jul-Aug;60(4):419-22. doi: 10.2515/therapie:2005061.
10. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2226-31. doi: 10.1002/mds.23828.
11. Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andréjak M. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Apr;26(2):198-203. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.01008.x.
12. Pintér D, Kovács M, Harmat M, et al. Trimetazidine and parkinsonism: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 May;62:117-121. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.005.
13. Крыжановский С.А., Лихошерстов А.М., Цорин И.Б., и др. Скрининг кардиотропной активности в ряду α , ω -диарилметильных производных бис-(ω -аминоалкил)аминов. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(2):10-13. [Kryzhanovskii SA, Likhosherstov AM, Tsorin IB, et al. Screening of the compounds having cardiotropic activity among the α , ω -diarylmetil derivatives of bis-(ω -aminoalkyl)amines. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(2):10-13 (In Russ.)].
14. Барчуков В.В., Зинченко В.П., Цорин И.Б., и др. Особенности антиаритмического действия соединения АЛМ-802. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):56-67. [Barchukov VV, Zinchenko VP, Tsorin IB, et al. Features of the compound ALM-802 antiarrhythmic action. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(3):56-67. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-56-67.
15. Барчуков В.В., Столярчук В.Н., Цорин И.Б., и др. Исследование антиаритмической активности линейных алкоксифенилазаланов на модели реперфузионных аритмий у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):20-28. [Barchukov VV, Stolyaruk VN, Tsorin IB, et al. 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.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-2-20-28.
16. Барчуков В.В., Цорин И.Б., Лихошерстов А.М., и др. Сравнительное изучение антиишемической активности триметазидина и соединения АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019;(2):23-27. [Barchukov VV, Tsorin IB, Likhosherstov AM, et al. A comparative study of the anti-ischemic activity of trimetazidine and the compound ALM-802 under conditions of endothelial dysfunction. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2019;(2):23-27. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10042.
17. Цорин И.Б., Барчуков В.В., Вититнова М.Б., и др. Кардиопротекторные эффекты соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2021;(1):18-22. [Tsorin IB, Barchukov VV, Vititnova MB, et al. Cardioprotective effects of compound ALM-802 on subendocardial ischemia models. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(1):18-22. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2021-1-18-22.
18. Барчуков В.В., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., и др. Выбор тактики экспериментальной терапии хронической сердечной недостаточности соединением АЛМ-802. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(12):764-767. [Barchukov VV, Tsorin IB, Vititnova MB, et al. Choice of tactics for experimental therapy of chronic heart failure with ALM-802 compound. *Bull Exp Biol Med*. 2020;170(12):764-767. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-764-767. EDN: VHLKUY
19. Колик Л.Г., Надорова А.В., Цорин И.Б., и др. Экспериментальная оценка анксиолитических и анальгетических свойств нового производного линейных метоксифенилтриазааланов с кардиотропной активностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(12):752-758. [Kolik LG, Nadorova AV, Tsorin IB, et al. Experimental evaluation of the anxiolytic and analgesic properties of a new derivative of linear methoxyphenyltriazalkanes with cardiotropic activity. *Bull Exp Biol Med*. 2020;170(12):752-758. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-752-758.
20. Zhang LJ, Liu MY, Rastogi R, Ding JN. Psychocardiological disorder and brain serotonin after comorbid myocardial infarction and depression: an experimental study. *Neurol Res*. 2018 Jun;40(6):516-523. doi: 10.1080/01616412.2018.1455460.
21. Kim S, Yu YM, Kwon J, et al. Trimetazidine Use and the Risk of Parkinsonism: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 4;17(19):7256. doi: 10.3390/ijerph17197256.
22. Dy AMB, Limjoco LLG, Jamora RDG. Trimetazidine-Induced Parkinsonism: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020 Feb 25;11:44. doi: 10.3389/fneur.2020.00044.
23. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
24. Masmoudi K, Gras-Champel V, Douadi Y, et al. La trimetazidine--nouvelle etiologie de troubles extrapyramidaux: un cas de syndrome parkinsonien avec akathisie [Trimetazidine-a new aetiology for extrapyramidal disorders: A case of parkinsonism and akathisia]. *Therapie*. 2005 Nov-Dec;60(6):603-5. French. doi: 10.2515/therapie:2005090.
25. Колик Л.Г., Надорова А.В., Наркевич В.Б., Кудрин В.С. Производное аминоксифенилазаланов ослабляет морфин-индуцированную гиперлокомоторную реакцию, модулируя активность дофаминергической и серотонинергической систем. *Нейрохимия*. 2020;37(1):54-63. [Kolik LG, Nadorova AV, Narkevich VB, Kudrin VS. The Derivative of aminoalkoxyphenylazalkanes alleviates morphine-induced hyperlocomotion via modulation of activity of the dopaminergic and serotonergic systems. *Neurochemistry*. 2020;37(1):54-63. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S1027813320010136.
26. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;(2):92-97. [Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety Pharmacology Studies of Medicinal Products: Evaluation of Results. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;(2):92-97. (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97.