



К ВОПРОСУ ОБ АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ И АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО (RS) 4-НИТРО-N-[1-ФЕНИЛ-5(ДИЭТИЛАМИНО) ПЕНТИЛ] БЕНЗАМИДА

Е. В. Блинова, А. И. Мелешкин, М. Х. С. Яхья, О. В. Василькина, А. Г. Ковышкин, А. В. Абросимов, Н. А. Курганов, Ю. Н. Елизарова, Д. С. Блинов
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

Введение. В проведенных ранее исследованиях были изучены острая токсичность и антиаритмическая активность нового соединения. Полученные результаты позволили предполагать наличие у вещества других видов фармакологической активности: антиишемической и антигипоксической.

Цель исследования – изучить некоторые аспекты антиишемического и антигипоксического действия нового производного 4-нитро-N-[1-фенил-5(диэтиламино)пентил] бензамида (лабораторный шифр – ЛХТ-Н102).

Материалы и методы. Эксперименты проводились на беспородных крысах-самцах и мышах обоего пола, а также изолированных сердцах крыс обоего пола. Антиишемическая активность была изучена дифференциальным индикаторным методом определения размеров зон ишемии и некроза; антигипоксическая – на моделях острой асфиксии и гипоксии с гиперкапнией. Влияние вещества на сократимость миокарда было установлено опытным путем на изолированных гипоксических сердцах по Лангендорфу.

Результаты исследования. В результате проведенных опытов на крысах было установлено, что L-глутаминат 4-нитро-N-[1-фенил-5(диэтиламино)пентил] бензамида при профилактическом внутривенном введении в дозе 1,7 мг/кг (5 % от показателя DL_{50} при внутривенном введении мышам с учетом межвидового переноса дозы) сокращает размер зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда. Перфузия по Лангендорфу изолированного сердца крысы раствором, содержащим 10^{-5} М ЛХТ-Н102, сопровождается развитием положительного инотропного действия. Соединение L-глутаминат 4-нитро-N-[1-фенил-5(диэтиламино)пентил] бензамида увеличивает продолжительность биоэлектрической активности сердца и выживаемость мышей в условиях формирования острой асфиксии и гипоксии с гиперкапнией. Полученные результаты позволяют утверждать, что одной из характеристик соединения ЛХТ-Н102 является антиишемический эффект, в основе которого лежат антигипоксические свойства и способность вещества оптимизировать биоэлектрические процессы в миокарде.

Ключевые слова: ишемия, гипоксия, ЛХТ-Н102, L-глутаминат 4-нитро-N-[1-фенил-5(диэтиламино)пентил] бензамида, антиишемическое действие, биоэлектрическая активность, инотропная функция, зона некроза и ишемии

Для цитирования: К вопросу об антиишемической и антигипоксической активности нового производного (RS) 4-нитро-N-[1-фенил-5(диэтиламино) пентил] бензамида / Е. В. Блинова [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2016. Т. 26, № 3. С. 349–358. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201603.349-358

Благодарности: Авторы признательны создателю соединения ЛХТ-Н102 лауреату Государственной премии РФ профессору С. Я. Скачиловой за предоставленную субстанцию для исследования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ.

© Блинова Е. В., Мелешкин А. И., Яхья М. Х. С., Василькина О. В., Ковышкин А. Г., Абросимов А. В., Курганов Н. А., Елизарова Ю. Н., Блинов Д. С., 2016

ON ANTI-ISCHEMIC AND ANTI-HYPOXIC ACTIVITY OF THE NOVEL COMPOUND OF (RS) 4-NITRO-N-[1-PHENYL-5-(DIETHYLAMINO)PENTHYL]BENZAMID

**Ye. V. Blinova, A. I. Meleshkin, M. Kh. S. Yakhya,
O. V. Vasilkina, A. G. Kovyshkin, A. V. Abrosimov,
N. A. Kurganov, Yu. N. Yelizarova, D. S. Blinov**
National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

Introduction. The recent studies demonstrated acute toxicity data and antiarrhythmic activity of a novel compound 4-Nitro-N-[1-Phenyl-5-(Diethylamino) Penthyl]Benzamid. These results allow us to suggest the presence of anti-ischemic and anti-hypoxic activities in the compound.

Material and Methods. The experiments have been carried out in male rats by differential staining method of heart's necrotic and ischemic zones size dimension; asphyxiation and hyper carbonic hypoxia were set in mice. The inotropic activity of the compound was studied in rat's isolated hypoxic heart by Langendorf method.

Results. The experiment in rats with acute myocardial infarction shows that preventive intravenous administration of 1,7 mg/kg (it corresponds with 5 % DL_{50} index for mice) L-glutamic compound of 4-Nitro-N-[1-Phenyl-5(Diethylamino) Penthyl] Benzamid (laboratory name LCT-H102) solution leads to heart's necrotic zone restriction. Isolated rat's heart perfusion by 10^{-5} M LCT-N102 solution demonstrates positive inotropic activity. The compound administered by the mentioned way, prolongs both bioelectric cardiac activity and life expectancy of mice with experimental acute asphyxiation and hyper carbonic hypoxia. Considering these results we can constitute with high probability that LCT-N102 anti-ischemic effect is a consequence of its anti-hypoxic activity as well as myocardial bioelectric process optimization.

Keywords: ischemia, hypoxia, LCT-N102, L-glutamic compound of 4-Nitro-N-[1-Phenyl-5(Diethylamino)Penthy]Benzamid, antiischemic activity, bioelectric activity, inotropic effect, ischemic and necrotic zones

For citation: Blinova YeV, Meleshkin AI, Yakhya MKhS, Vasilkina OV, Kovyshkin AG, Abrosimov AV, Kurganov NA, Yelizarova YuN, Blinov DS. On anti-ischemic and anti-hypoxic activity of the novel compound of (RS) 4-Nitro-N-[1-Phenyl-5-(Diethylamino) Penthy]Benzamid. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2016; 3(26):349-358. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201603.349-358

Acknowledgements: The authors are extremely grateful to State Prize Laureate Prof. S. Ya. Skachilova for the investigated compound, which has been synthesized under her authority.

Введение

Реалии сегодняшнего дня диктуют необходимость и целесообразность использования ряда лекарственных средств и даже целых групп препаратов в соответствии с их фармакологическим спектром и как антиаритмические, и как гипотензивные, и как антиишемические средства [1]. К таким относятся блокаторы β -адренорецепторов, амиодарон и некоторые другие. При этом хорошо известна основная триада возможных механизмов реализации анти-

ишемического действия [2–5], включающая влияние на работу сердца, тонус коронарных сосудов и сердечный метаболизм. Однако нередко перед исследователями встает диалектический вопрос о первичности антиаритмического или антиишемического эффектов. Вопрос этот далеко не праздный, как может показаться на первый взгляд, поскольку нередко купирование нарушения ритма сердца стабилизирует гемодинамику и повышает коронарный кровоток, или, напротив, коррекция кислородного ме-



таболизма миокарда позитивно сказывается на его ритмической функции [2; 6–7]. Не так давно внимание фармакологов привлекло новое соединение, являющееся рацемической смесью L-глутаматных солей стереоизомеров действующего вещества известного отечественного антиаритмика нибентана. Это соединение менее токсично, чем нибентан при энтеральном и парентеральных (внутрибрюшинный и внутривенный) путях введения, обладает сопоставимой со структурным предшественником антиаритмической активностью [8]. В рамках более широкого изучения фармакологических свойств данного соединения нам было интересно изучить его возможную антиишемическую и антигипоксическую активность, что и определило цель настоящей работы.

Методика исследования

Объектом исследования послужило вещество L-глутаминат (RS) 4-нитро-N-[1-фенил-5-(диэтиламино)пентил] бензамида в виде субстанции (лабораторный шифр учреждения-разработчика – ЛХТ-Н102), синтезированное в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «ВНЦ БАВ» (Россия). Раствор для инъекций был изготовлен по экстермпоральной рецептуре с использованием воды для инъекций (ОАО «Биохимик», Россия). В качестве препарата сравнения был выбран неселективный β -адреноблокатор пропранолол («Обзидан» – официальный 0,1%-ный раствор в ампулах по 5 мл производства «Ixis Pharm», Германия). Во всех опытах *in vivo* исследуемое соединение и препарат сравнения вводили животным внутривенно в течение 3 мин с помощью электронного микродозатора-инжектора («Kent Scientific», США) за 15 мин до воспроизведения экспериментальной патологии. Дозы определяли пропорциональными 5 % от величины показателя DL_{50} , установленного для мышей при указанном пути введения [6]. Для расчета доз

крысам использовали правила межвидового переноса [9].

Опыты были поставлены на белых лабораторных крысах-самцах массой 287 ± 16 г и мышах обоего пола массой 19 ± 2 г в соответствии с требованиями закона РФ № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные были получены из Филиала «Столбовая» ФГБУ НЦБМТ ФМБА. В качестве средства для наркоза применяли тиопентал-натрий внутрибрюшинно в дозе 40 мг/кг.

Влияние соединения на размеры зон ишемии и некроза изучили на переведенных на ИВЛ («Rodent Ventilator», «Ugo Basile», Италия) крысах дифференциальным индикаторным методом [10]. Использовали красители «Evans Blue» и трифенилтетразолия хлорид («SIGMA», Германия).

Оценку инотропного действия и влияния ЛХТ-Н102 на продолжительность биоэлектрической активности миокарда проводили на гипоксическом изолированном по Лангендорфу сердце крыс [3] в перфузионной камере производства «Ugo Basile» (Италия). Изолированный орган перфузировали 10^{-5} М ЛХТ-Н102 или пропранолола в растворе Кребса-Генслея.

Антигипоксическое действие соединения изучили на модели острой асфиксии у наркотизированных мышей и модели острой гипоксии с гиперкапнией [11].

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета программ «BIOSTAT» при 5%-ном уровне значимости.

Результаты исследования

Дифференциальным индикаторным методом было установлено, что профилактическое внутривенное введение крысам L-глутамината 4-нитро-N-[1-фенил-5-(диэтиламино)пентил] бензамида в дозе 1,7 мг/кг сопровождается значимым при сравнении с группой контроля ($p = 0,041$) сокра-

шением зоны некроза (табл. 1). При этом размер зоны ишемии не изменяется, что привело к росту отношения размеров этих зон. Обращает на

себя внимание тот факт, что по силе эффекта изучаемое соединение сопоставимо с препаратом сравнения пропранололом.

Т а б л и ц а 1

Table 1

Влияние L-глутаминового производного рацемата 4-нитро-N-[1-фенил-5-(диэтиламино) пентил] бензамида и препаратов сравнения на размеры зон ишемии и некроза у крыс через 4 ч после окклюзии коронарной артерии

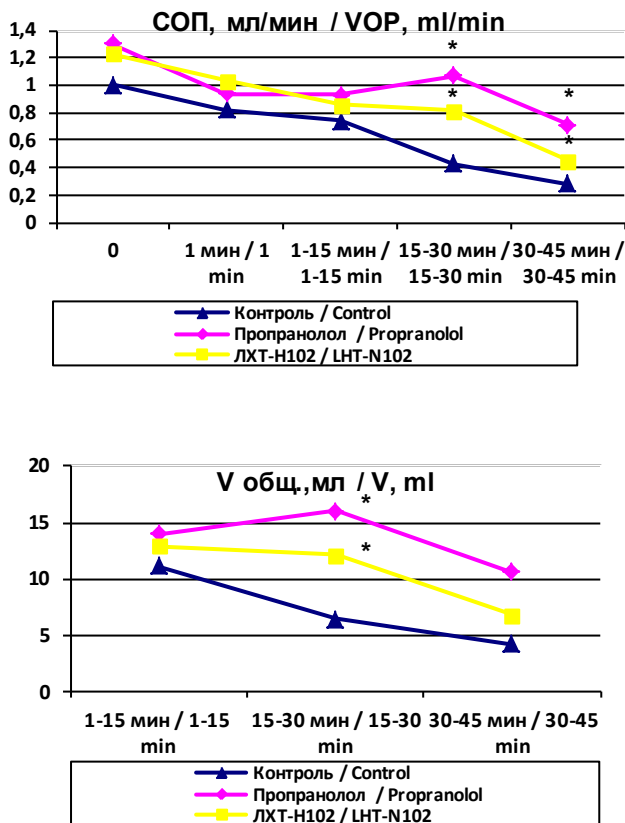
Effect of L-glutamine derivative (RS) 4-Nitro-N- [1-Phenyl-5-(Diethylamino)Pentyl] Benzamide and reference drugs on the heart necrosis and ischemia zone sizes in rats after 4 hours from coronary artery occlusion

Препарат (соединение) / A drug	Доза, мг/кг / Dose, mg/kg	Животных в опыте / Number of animals	Зона некроза к общей массе миокарда, % / Necrosis zone to total mass of the myocardium,%	Зона ишемии к общей массе миокарда, % / Ischemic zone to total mass of the myocardium,%	Зона ишемии к зоне некроза, % / Ischemic zone to necrosis zone %
Контроль / Control	–	10	45,6 ± 3,4	22,0 ± 3,1	41,0 ± 3,2
Пропранолол / Propranolol	2,0	6	31,0 ± 3,7* (p = 0,026)	21,0 ± 3,6	67,7 ± 3,5* (p = 0,018)
ЛХТ-N102 / LHT-N102	1,7	6	35,3 ± 2,5* (p = 0,041)	22,2 ± 2,5	62,8 ± 3,0* (p = 0,009)

* – различия при сравнении с группой контроля достоверны (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса) / * – the difference in comparison with the control group is reliable (univariate analysis of variance, Newman-Keys criterion)

Одним из возможных проявлений антиишемического действия соединения, позволяющих судить в том числе о безопасности вещества, является влияние на сократительную функцию и продолжительность биоэлектрической активности изолированного гипоксического сердца. В результате проведенных серий опытов на изолированном сердце по Лангендорфу были получены следующие результаты: со-

единение ЛХТ-N102, как и препарат сравнения пропранолол, при перфузии в концентрации 10^{-5} М увеличивало по сравнению с контрольной группой как объем, так и скорость оттека перфузионной жидкости, демонстрируя наличие положительных инотропных свойств (рис. 1). При этом в отличие от препарата сравнения исследуемое соединение замедляло скорость угасания сердечных сокращений.



Р и с. 1. Динамика скорости оттока перфузата (СОП) и общего объема оттекаемого перфузата за 15 мин эксперимента (Vобщ.) на фоне 10^{-5} М ЛХТ-N102 и пропранолола (* – различия при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$ (дисперсионный анализ повторных измерений))

Fig. 1. The dynamics of the perfusate outflow velocity (POV) and the total perfusate volume for 15 minutes of the experiment (V) on the background of 10^{-5} M LHT-N102 and propranolol (* – the differences in comparison with the control are significant at $p < 005$ (ANOVA repeated measures))

Для решения вопроса о возможном оптимизирующем действии вещества ЛХТ-N102 на процессы биоэнергетики сердечной мышцы была проведена оценка длительности сохранения биопотенциалов на модели острой асфиксии (табл. 2). Изучаемое соединение при профилактическом введении мышам в дозе 4,0 мг/кг пролонгировало период биоэлектрической активности миокарда в среднем до 578 с наряду с поддержанием сократительной способности в среднем до 386 в мин.

На модели гипоксии с гиперкапнией оценивали продолжительность жизни мышей, время появления одышки и длительность терминальных судорог. Так, L-глутаминат (RS) 4-нитро-N-[1-фенил-5-(диэтиламино) пентил] бензамида при внутривенном введении в дозе 4,0 мг/кг за 15 мин до воспроизведения патологического процесса повышал устойчивость подопытных животных к гипоксии. Соединение ЛХТ-N102 способствовало выживанию 100 % животных, включенных в опыт, за период времени,

в течение которого в контроле погибали все мыши (табл. 3). Отметим, что в серии опытов увеличивалось время наступления рефлекторной одышки и сокращалась продолжительность терминальных судорог.

Т а б л и ц а 2

Table 2

Влияние L-глутамината 4-нитро-N-[1-фенил-5-(диэтиламино)пентил] бензамида (ЛХТ-N102) и пропранолола на продолжительность жизни мышей (время биоэлектрической активности миокарда) при острой асфиксии

Impact of L-glutamate (RS) 4-Nitro-N-[1-Phenyl-5- (Diethylamino)Pentyl] Benzamide (LHT-N102) and propranolole on life expectancy of mice (the time of the bioelectrical activity of the myocardium) in acute asphyxiation

Вещество / Substance	Доза, мг/кг / Dose, mg/kg	Количество опытов / Number of experiments	Продолжительность жизни, с / Life expectancy, sec	ЧСС, уд/мин / HR, beats/min
Контроль / Control	–	6	405 ± 21	369 ± 49
Пропранолол / Propranolol	5,0	6	578 ± 37* (p = 0,032)	386 ± 44
ЛХТ-N102 / LHT-N102	4,0	6	663 ± 40* (p = 0,029)	333 ± 29

* – различия при сравнении с контролем достоверны (сравнение кривых выживаемости с помощью критерия Гехана с поправкой Йейлтса) / * – The differences in comparison with the control are significant (comparison of survival curves using a Gehan's criterion with Yeylts amendment)

Т а б л и ц а 3

Table 3

Антигипоксическая активность соединения ЛХТ-N102 в условиях острой гипоксии с гиперкапнией

Anti-hypoxic activity of LHT-N102 under conditions of acute hyper carbonic hypoxia

Вещество / substance	Доза, мг/кг / Dose, mg/kg	Количество опытов / Number of experiments	Продолжительность жизни, мин / life expectancy, min	Появление одышки, мин / The appearance of dyspnea, min	Продолжительность терминальных судорог, с / The duration of terminal convulsions, sec
Контроль / Control	–	6	10,07 ± 1,2	2,9 ± 0,3	43 ± 2
Пропранолол / Propranolol	5,0	6	17,9 ± 2,6* (p = 0,017)	1,4 ± 0,6	88 ± 17
ЛХТ-N102 / LHT-N102	4,0	6	19,8 ± 1,7* (p = 0,006)	5,4 ± 0,4 ^a (p = 0,0007)	34 ± 3 ^a

* – различия при сравнении с контролем достоверны (сравнение кривых выживаемости с помощью критерия Гехана с поправкой Йейлтса); ^a – различия при сравнении с группой контроля достоверны (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса) / * – the differences in comparison with the control are significant (comparison of survival curves using a Gehan's criterion with Yeylts amendment); ^a – differences when compared with the control group are significant (univariate ANOVA, Newman-Keysls criterion)



Обсуждение и заключения

В результате исследования было установлено, что соединение L-глутаминат (RS) 4-нитро-N-[1-фенил-5-(диэтиламино)пентил] бензамида обладает антиишемическим действием, проявляющимся в сокращении объема гибнущего миокарда на фоне окклюзионного нарушения коронарного кровотока. Рассуждая о возможных механизмах развития данного эффекта, следует подчеркнуть, что в его основе может лежать коронародилатирующая активность вещества, доказанная в эксперименте *in vitro* на изолированном сердце крысы. Однако было бы не совсем верным объяснять упомянутый эффект на коронароокклюзионной модели только сосудорасширяющими свойствами вещества ЛХТ-Н102 в виду механической природы редукции кровотока на данной модели.

В связи с этим более убедительными являются результаты, полученные на гипоксической и асфиктической моделях. В частности, согласно литературным данным [2–4; 12] в условиях прекращения легочной оксигенации назначение «чистых» коронаролитиков или не оказывает влияния на длительность сохранения сердечной деятельности, или сокращает ее. В данном случае профилактическое введение соединения ЛХТ-Н102 в изотоксической дозе сопровождалось удлинением периода как жизни животных, так и биоэлектрической активности сердца. Подобные результаты позволяют сделать закономерный вывод о способности L-глутаминового производного рацемата нибентана оптимизировать метаболизм клеток миокарда и повышать его резистентность к повреждающему действию ишемии и гипоксии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Safari F., Hajzadeh S., Shekarforoush S. et al. Effects of pretreatment with non-hypotensive dose of ramipril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and infarct size in rats / F. Safari [et al.] // *Physiol. And Pharmacol.* 2011. Vol. 15, No. 1. P. 116–123. URL: http://www.phypha.ir/ppj/files/site1/user_files_d87f0d/cardio-A-10-494-1-3cd1795.pdf.
2. Галенко-Ярошевский П. А., Гацура В. В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. М. : Медицина, 2000. С. 260–264. URL: <http://www.medlit.ru/books/188>.
3. Гацура В. В., Иматдиева Р. М. Влияние цитохрома с на зону некроза при транзиторной ишемии миокарда. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. Т. 113, № 4. С. 439–441. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=8144>.
4. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation / E. Fantini [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994. Vol. 26. P. 949–958. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282884711163>.
5. The protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion-induced injury in diabetic rats / Y. Gao [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 152, No. 2. P. 177–183. URL: <http://www.sciencedirect.com/catalog/papers/21316771>.
6. Антиишемическая активность нового отечественного антигипоксанта – производного 3-гидроксипиридина этоксида / Д. С. Блинов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 152, № 11. С. 514–517. URL: <http://www.iran.ru/journal/bebm/2011/bbm1111.htm>.
7. Mitochondrial targeted antioxidant Peptide ameliorates hypertensive cardiomyopathy / D. F. Dai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 73–82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620606>.
8. Антиаритмическая активность нового аминокислотосодержащего соединения нибентана / Е. В. Блинова [и др.] // Вестник аритмологии. 2014. № 77. С. 53–56. URL: http://www.vestiar.ru/imgs/1/vestiar_77.pdf.

9. Гуськова Т. А. Токсикология лекарственных средств. М. : ИД «Русский врач», 2003. 154 с. URL: <http://www.twirpx.com/file/873030>.
10. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Дифференциальный индикаторный метод определения размеров зоны некроза и ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989. Т. 108, № 5. С. 534–535.
11. Чичканов Г. Г., Цорин И. Б. Методические рекомендации по изучению противоишемического (антиангинального) действия лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М., 2012. С. 692–722. URL: http://www.academia.edu/15072648/Миронов_А.Н._и_др._Руководство_по_проведению_доклинических_исследований_ЛС.
12. Intra-cardiac remote ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rats / J. Fang [et al.] // Scand. Cardiovas. J. 2009. Vol. 43 (6). P. 386–394. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14017430902866681>.

Поступила 15.04.2016; принята к публикации 16.05.2016; опубликована онлайн 30.09.2016

Об авторах:

Блинова Екатерина Валериевна, профессор кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), доктор медицинских наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0050-0251>, pyrk@yandex.ru

Мелешкин Александр Иванович, соискатель кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3538-2091>, pyrk@yandex.ru

Яхья Мухаммед Хасан Салам, аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-0276>, pyrk@yandex.ru

Василькина Ольга Владимировна, аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0881-8002>, pyrk@yandex.ru

Ковышкин Андрей Григорьевич, соискатель кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6247-2252>, pyrk@yandex.ru

Абросимов Алексей Владимирович, студент Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-5363>, pyrk@yandex.ru

Курганов Николай Александрович, аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1590-4438>, pyrk@yandex.ru

Елизарова Юлия Николаевна, аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4764-2177>, elizarova.julija1981@yandex.ru

Блинов Дмитрий Сергеевич, руководитель Центра перспективных исследований инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8385-4356>, blinov-pharm@yandex.ru

Вклад соавторов: Д. С. Блинову принадлежит идея проведения настоящего исследования и реферирование литературы; Е. В. Блинова осуществляла организацию постановки экспериментов, анализировала полученные результаты, готовила рукопись статьи; М. Х. С. Яхья, О. В. Василькина и Ю. Н. Елизарова изучали антиишемическую активность вещества; А. И. Мелешкин и А. Г. Ковышкин исследовали антигипоксическое действие и участвовали в постановке опытов на открытом



сердце; А. В. Абросимов осуществлял обработку полученных результатов, готовил рукопись к публикации. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Safari F, Hajizadeh S, Shekarforoush S, et al. Effects of pretreatment with non hypotensive dose of ramipril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and infarct size in rats. *Physiol. And Pharmacol.* 2011; 1(15):116-123. Available from: http://www.phypha.ir/ppj/files/site1/user_files_d87f0d/cardio-A-10-494-1-3cd1795.pdf
2. Galenko-Yaroshevskiy PA, Gatsura VV. Eksperimentalnyye aspekty optimizatsii farmakoterapii ostroy ishemii miokarda [Experimental aspects of optimization of drug therapy of acute myocardial ischemia]. Moscow: Medicine Publ.; 2000. Available from: <http://www.medlit.ru/books/188>. (In Russ.)
3. Gatsura VV, Imatdieva RM. Vliyaniye tsitokhroma S na zonu nekroza pri tranzitornoy ishemii miokarda [The effect of cytochrome c on necrotic zone during transient myocardial ischemia]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1994; (4)113:439-441. Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=8144>. (In Russ.)
4. Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26:949-958. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282884711163>
5. Gao Y, Yao X, Zhang Y. et al. The protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion-induced injury in diabetic rats. *Int. J. Cardiol.* 2011; 2(152):177-183. Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/papers/21316771>.
6. Blinov DS, Sernov LN, Balashov VP, et al. Antiishemicheskaya aktivnost novogo otechestvennogo antioksidanta - proizvodnogo 3-gidroksipiridina etoksidola [Anti-ischemic activity of new domestic anti-hypoxant - a derivative of 3-hydroxypyridine ethoxydol]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011; 11(152):514-517. Available from: <http://www.iramn.ru/journal/bebm/2011/bbm1111.htm>. (In Russ.)
7. Dai DF, Chen T, Szeto H, et al. Mitochondrial targeted antioxidant Peptide ameliorates hypertensive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58:73-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620606>.
8. Blinova YeV, Skachilova SYa, Blinov DS, et al. Antiaritmicheskaya aktivnost novogo aminokislotosoderzhashchego soyedineniya nibentana [The antiarrhythmic activity of the new compound of nibentan]. *Vestnik aritmologii* = Bulletin of Arrhythmology. 2014; 77:53-56. Available from: http://www.vestar.ru/imgs/1/vestar_77.pdf. (In Russ.)
9. Guskova TA. Toksikologiya lekarstvennykh sredstv [Toxicology of drugs]. Moscow: Russkiy vrach Publ.; 2003. Available from: <http://www.twirpx.com/file/873030>. (In Russ.)
10. Sernov LN, Gatsura VV. Differentsialnyy indikatornyy metod opredeleniya razmerov zony nekroza i ishemii pri eksperimentalnom infarkte miokarda u krysa [The differential indicator method for determining the size of necrosis and ischemia zones in experimental myocardial infarction in rats]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1989; 5(108): 534-535. (In Russ.)
11. Chichkanov GG, Tsorin IB. Metodicheskiye rekomendatsii po izucheniyu protivoischemicheskogo (antianginalnogo) deystviya lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the study of anti-ischemic (antianginal) effects of drugs]. In: Guidelines for preclinical studies of drugs. 2012:692-722. Available from: http://www.academia.edu/15072648/Миронов_А.Н._и_др._Руководство_по_проведению_доклинических_исследований_ЛС. (In Russ.)
12. Fang J, Chen L, Wu L, Li W. Intra-cardiac remote ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rats. *Scand. Cardiovas. J.* 2009; 43(6):386-394. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14017430902866681>.

Submitted 15.04.2016; accepted 16.05.2016; published online 30.09.2016

About the authors:

Yekaterina V. Blinova, professor of Faculty Surgery chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), Dr.Sci. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0050-0251>**, pyrk@yandex.ru

Aleksandr A. Meleshkin, Ph.D. candidate of Faculty Surgery chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3538-2091>**, pyrk@yandex.ru

Mukhammed Khasan Salam Yakhya, post-graduate student of Faculty Surgery chair Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-0276>**, pyrk@yandex.ru

Olga V. Vasilkina, post-graduate student of Faculty Surgery chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0881-8002>**, pyrk@yandex.ru

Aleksey V. Abrosimov, student of Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-5363>**, pyrk@yandex.ru

Andrey G. Kovyshkin, Ph.D. candidate of Faculty Surgery chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6247-2252>**, pyrk@yandex.ru

Nikolay A. Kurganov, post-graduate student of Faculty Surgery chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1590-4438>**, pyrk@yandex.ru

Yuliya N. Yelizarova, post-graduate student of the Out-Patient Therapy chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4764-2177>**, elizarova.julija1981@yandex.ru

Dmitriy S. Blinov, director of the Center for Advanced Study of innovative medicines, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St, Saransk, Russia), Dr.Sci. (Medicine), professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8385-4356>**, blinov-pharm@yandex.ru

The contribution of the authors: The idea of this study and literature referencing belong to D. S. Blinov; Ye. V. Blinova carried out the experiments, analyzed the results, and preparing the manuscript; M. H. Yahya, O. V. Vasilkina and Yu. N. Yelizarova studied the anti-ischemic activity of the substance; A. I. Meleshkin and A. G. Kovyshkin investigated the anti-hypoxic action and participated in the formulation of the experiments in the open heart; A. V. Abrosimov carried out processing of the results, preparing the manuscript for publication. All authors have read and approved the final manuscript.