

# КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЭНАНТИОМЕРОВ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА С РОЗУВАСТАТИНОМ В МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

П. Д. Колесниченко<sup>1,\*</sup>, Е. Г. Похвощева<sup>1</sup>, Е. С. Чакина<sup>1</sup>, К. М. Резников<sup>1</sup>,  
И. А. Попова<sup>2</sup>, И. Н. Должикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»,  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

## Аннотация

**Цель:** изучить кардиопротекторное действие левовращающего энантиомера этилметилгидроксипиридина малата в комбинации с розувастатином на модели доксорубициновой кардиомиопатии.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 80 сердцах крыс линии Wistar в установке для изолированного по Лангендорфу сердца (ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург) после 3-дневного моделирования доксорубициновой кардиомиопатии. Критериями для оценки кардиопротекторного действия при введении производных этилметилгидроксипиридина и этилметилгидроксипиридина с розувастатином были выбраны показатели сократимости левого желудочка, индекс «напряжения по времени» Tension-TimeIndex ( $\tau$ TTI), исследование диаметра кардиомиоцитов.

**Результаты.** В ходе эксперимента было выявлено, что введение доксорубицина оказывает кардиотоксическое действие, проявляющееся в снижении сократимости левого желудочка на 30–45% и в увеличении индекса  $\tau$ TTI в 4 раза («дефект диастолы»). Введение рацемической смеси этилметилгидроксипиридина малата в дозе 93 мг/кг предупреждает снижение сократимости левого желудочка и препятствует развитию «дефекта диастолы», сдерживая увеличение индекса  $\tau$ TTI на 32%, при этом энантиомер этилметилгидроксипиридина в дозе 93 мг/кг обладает большей активностью и положительный эффект возрастает при комбинации с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг.

**Заключение.** Использование производных оксипиридина в дозах 50 и 93 мг/кг, а также их комбинации с розувастатином предотвращало развитие «дефекта диастолы». Наиболее эффективной из исследуемых оказалась комбинация левовращающего энантиомера этилметилгидроксипиридина малата в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг.

**Ключевые слова:** рацемическая смесь энантиомеров этилметилгидроксипиридина малата, левовращающий энантиомер этилметилгидроксипиридина малата, доксорубициновая кардиомиопатия, изолированное по Лангендорфу сердце, «дефект диастолы»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Колесниченко П.Д., Похвощева Е.Г., Чакина Е.С., Резников К.М., Попова И.А., Должикова И.Н. Кардиопротекторная эффективность комбинации энантиомеров 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинов с розувастатином в модели доxorубициновой кардиомиопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 93–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-93-106>

Поступила 13.10.2019

Принята после доработки 19.11.2019

Опубликована 20.12.2019

## CARDIOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF A COMBINATION OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE ENANTIOMERS AND ROSUVASTATIN IN A MODEL OF DOXORUBICIN CARDIOMYOPATHY

Pavel D. Kolesnichenko<sup>1,\*</sup>, Ekaterina G. Pokhvoshcheva<sup>1</sup>, Ekaterina S. Chakina<sup>1</sup>, Konstantin M. Reznikov<sup>1</sup>, Irina A. Popova<sup>2</sup>, Irina N. Dolzhikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the cardioprotective effect of levorotatory ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomer in combination with rosuvastatin on the model of doxorubicin cardiomyopathy.

**Material and methods.** The research was conducted using 80 Langendorff perfused Wistar rat hearts (ООО “Kardioprotekt”, Saint-Petersburg) after a 3-day simulation of doxorubicin cardiomyopathy. The selection criteria for the evaluation of cardioprotective effect in the administration of ethylmethylhydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin were the indicators of left ventricular contractility, Tension-Time Index ( $t$ TTI), the diameter of cardiomyocytes.

**Results.** During the experiment, it was found that the introduction of doxorubicin has a cardiotoxic effect, manifested through a decrease in the left ventricle contractility by 30–45% and an increase in the  $t$ TTI index by 4 times (“diastolic defect”). The introduction of a racemic mixture of ethylmethylhydroxypyridine malate at a dose of 93 mg/kg prevents the reduction of the left ventricle contractility and prevents the development of a “diastolic defect”, restraining the increase in the  $t$ TTI index by 32%, while the ethylmethylhydroxypyridine enantiomer at a dose of 93 mg/kg is more effective and its positive effect increases in combination with rosuvastatin at a dose of 0.4 mg/kg.

**Conclusion.** The use of oxyypyridine derivatives at doses of 50 mg/kg and 93 mg/kg, as well as their combination with rosuvastatin prevented the development of a “diastolic defect”. The highest efficiency was revealed for the use of a combination of levorotatory ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomer at a dose of 93 mg/kg with rosuvastatin at a dose of 0.4 mg/kg.

**Keywords:** racemic mixture of ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomers, levorotatory ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomer, doxorubicin cardiomyopathy, Langendorff isolated heart, “diastolic defect”

**For citation:** Kolesnichenko P.D., Pokhvoshcheva E.G., Chakina E.S., Reznikov K.M., Popova I.A., Dolzhikova I.N. Cardioprotective effectiveness of a combination of 2-ethyl-6-methyl-3-hy-

droxypyridine enantiomers and rosuvastatin in a model of doxorubicin cardiomyopathy. *Kuban-skii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 93–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-93-106>

Submitted 13.10.2019

Revised 19.11.2019

Published 20.12.2019

## Введение

Широкая востребованность доксорубина в медицине обусловлена эффективностью и спектром его противоопухолевого действия. Однако использование препаратов антрациклинового ряда ограничено за счет риска развития тяжелой кардиомиопатии, которая сопровождается прогрессирующей систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приводящей к необратимой застойной сердечной недостаточности [1, 2].

В настоящее время ведется поиск веществ, обладающих кардиотропным действием. Но самым обсуждаемым механизмом является механизм повышения продукции активных форм кислорода и пероксинитрита, обладающего цитотоксическим действием [3]. Исходя из этого, актуально рассмотреть использование антиоксидантов для кардиопротекции при кардиомиопатии, индуцированной доксорубином. На сегодняшний день известно, что декстразоксан обладает протекторным действием для митохондрий сердца за счет связывания ионов железа и предупреждения образования гидроксильных радикалов, потенцирующих токсическое действие доксорубина на миокард [4, 5]. Флавоноиды снижают кардиотоксичность при использовании доксорубина у мышей. Витамины С и Е, а также некоторые их производные способствовали уменьшению процента смертности животных при применении доксорубина, препятствовали реакциям перекисного окисления липидов [6].

Проводятся исследования субстанций с кардиопротективным эффектом, например карведилола — блокатора адренергических рецепторов с антиоксидантным действием. Также имеется предположение, что коэнзим Q может уменьшить токсическое воздействие доксорубина ввиду того, что митохондрии являются одной из потенциальных мишеней токсического действия данного вещества [7, 8]. При этом используемая на данный момент антиоксидантная терапия требует дальнейшего тщательного изучения антиоксидантов с целью повышения эффективности использования и безопасности при их применении.

Учитывая данную ситуацию, поиск и изучение новых субстанций с кардиопротективным действием, в том числе и среди представителей

группы производных оксипиридина, является перспективным [9–11]. Помимо этого, наиболее фармакологически перспективным решением представляется замена в исследуемом препарате рацемической смеси на левовращающий изомер этилметилгидроксипиридина малата [12, 13]. Известно, что в цикле Кребса фигурирует именно левовращающий изомер яблочной кислоты, т.к. катализ происходит стереоселективно [14–16]. Следовательно, правовращающий изомер не только не повышает, но может даже снижать энергетический потенциал за счет конкуренции с левовращающими формами за фермент. Наличие таких «молекулярных ловушек» может повышать токсичность и уменьшать терапевтическую широту препарата [17, 18].

## Материалы и методы

Исследование проводилось на 80 самцах белых крыс линии Wistar. Животные содержались в стандартных условиях вивария, кормление осуществлялось в соответствии с ГОСТ Р 50258–92. Исследование было проведено согласно методике «Способ оценки кардиопротективной активности фармакологических средств» [19].

Все животные были рандомизированы и разделены на группы по 10 животных. Первая группа — интактные животные, внутрибрюшинно введена дистиллированная вода. Во второй группе (контрольной), животным которой внутрибрюшинно вводили 0,9 % натрия хлорида, был введен доксорубин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг однократно. Опытным III–VII группам внутрибрюшинно вводили доксорубин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг однократно, а также вводились субстанции рацемической смеси энантиомеров этилметилгидроксипиридина малата (РСЭЭМ) в дозе 50 и 93 мг/кг, левовращающего энантиомера этилметилгидроксипиридина малата (ЛЭЭМ) в дозе 50 и 93 мг/кг и комбинации последнего с розувастатином (0,4 мг/кг).

Через 48 часов сердца извлекали у животных под комбинированным наркозом (премедикация Хула 0,5 мл/кг, базисный наркоз — Золетил 30 мг/кг), канюлировали аорту и немедленно подключали к перфузионной установке.

После подключения в установку 4 сердец при соответствии критериям включения

(отсутствие значимых нарушений ритма после 15 минут работы и пульсовое внутрилевожелудочковое давление не ниже 40 мм рт. ст.) проводили процедуру исследования. Исследование проводилось сериями по 4 сердца из соответствующих групп.

Перфузионная установка представляла собой стандартную установку на 4 сердца для перфузии изолированного по Лангендорфу сердца производства ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург (Россия). В перфузионной колонке находился стандартный раствор Кребса — Хензеляйта следующего состава (ммоль): NaCl — 118,5; KCl — 4,7; MgSO<sub>4</sub>/7 H<sub>2</sub>O — 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; CaCl<sub>2</sub> — 1,5; глюкоза — 11,1; NaHCO<sub>3</sub> — 25,0. В ходе всего эксперимента pH и температура раствора контролировались pH-метром pH-410 и составляли 7,4 ± 0,2 при 37 °С. Оксигенация раствора Кребса — Хензеляйта осуществлялась карбогеном (95 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>), скоростью подачи которого контролировали изменение pH раствора для поддержания в заданном коридоре значений. Давление перфузата на выходе из аортальной канюли составляло 85 ± 5 мм рт. ст., скорость подачи перфузата регулировалась перистальтическим насосом и превышала скорость прохождения через систему коронарных артерий в среднем в 4 раза.

Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка полиэтиленового баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в программно-аппаратный комплекс PhysExpBlackBox (производство ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург). Баллончик заполняли дистиллированной водой, давление которой было достаточно для работы сердца в изоволюметрическом режиме (конечно-диастолическое давление в левом желудочке было на уровне 2–7 мм Hg). С помощью программы PhysExp у всех крыс проводили регистрацию показателей сократимости: максимальное внутрижелудочковое давление (ВЖД): максимальное ВЖД (мм рт. ст.), минимальное ВЖД (мм рт. ст.), среднее ВЖД (мм рт. ст.), пульсовое ВЖД (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), максимальную скорость сокращения (+dP/dtmax, мм рт. ст./с), максимальную скорость расслабления миокарда (-dP/dtmax, мм рт. ст./с). Динамику диастолического напряжения сердца регистрировали показателем минимальное ВЖД (мм рт. ст.).

Для определения значения интегрального показателя, отражающего работоспособность кальциевых насосов кардиомиоцитов, как функциональный резерв сердца использовали гиперкальциевый раствор в условиях увеличения

частоты до 480 уд./мин. Концентрация кальция в таком растворе составляла 5 ммоль/л.

Для создания высокой частоты (480 уд./мин.) на металлизированную канюлю присоединяли коннектор-земля электрического стимулятора, а на ушко левого предсердия присоединялся коннектор-плюс. Для отмычки от медиаторов катехоламинового ряда сердце перфузировалось 20 минут раствором с нормальным содержанием кальция. Затем краном-переключателем сердце переводилось на перфузию высоким содержанием Ca<sup>2+</sup> (5 ммоль/л). Через 5 минут после включения гиперкальциевого раствора сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании BiopacSystems, Inc» (California, USA) в течение 15 секунд (рис. 1).

Для оценки резервных возможностей сердца всех животных использовали тест-индекс «напряжения по времени» Tension-Time Index (ТТИ) — показатель изменения механического напряжения миокарда, вычисляемый по площади под кривой — графической зависимости параметра минимального внутрилевожелудочкового давления (мм рт. ст.) от времени (с). Площадь под кривой ограничивалась с нижней стороны прямой линией, проведенной по точкам конечно-диастолического давления до и после стимуляции, и с верхней стороны — кривой, проведенной по точкам конечно-диастолического внутрилевожелудочкового давления в течение 15 секунд стимуляции. ТТИ по критериям вычисления представляет собой математический интеграл (мм рт. ст./с<sup>2</sup>). Этот показатель характеризует функциональный резерв кальциевых насосов, откачивающих ионы Ca<sup>2+</sup> из кардиомиоцита, его увеличение называется «дефект диастолы», или дефект расслабления кардиомиоцитов. Для его определения из программы PhysExp с помощью встроенного инструмента «экспорт» данные экспортировались в приложение MS Excel, где подвергались первичной обработке (устранение артефактов, выбор фрагмента и значений величины внутрилевожелудочкового давления, подготовка к анализу). Затем исследуемые показатели работы сердца на гиперкальциевом растворе в условиях внешней стимуляции экспортировались в программу Originpro 9.1, в которой при помощи валидированной функции интегрирования вычислялась площадь под кривой. В качестве изолинии задавалось значение минимального ВЖД, предшествующего стимуляции. «Дефект диастолы» выражали в виде коэффициента диастолической дисфункции (S<sub>ТТИ</sub>) в усл. ед. О выраженности кардиопротективного эффекта субстанций судили по влиянию на показатель S<sub>ТТИ</sub>.



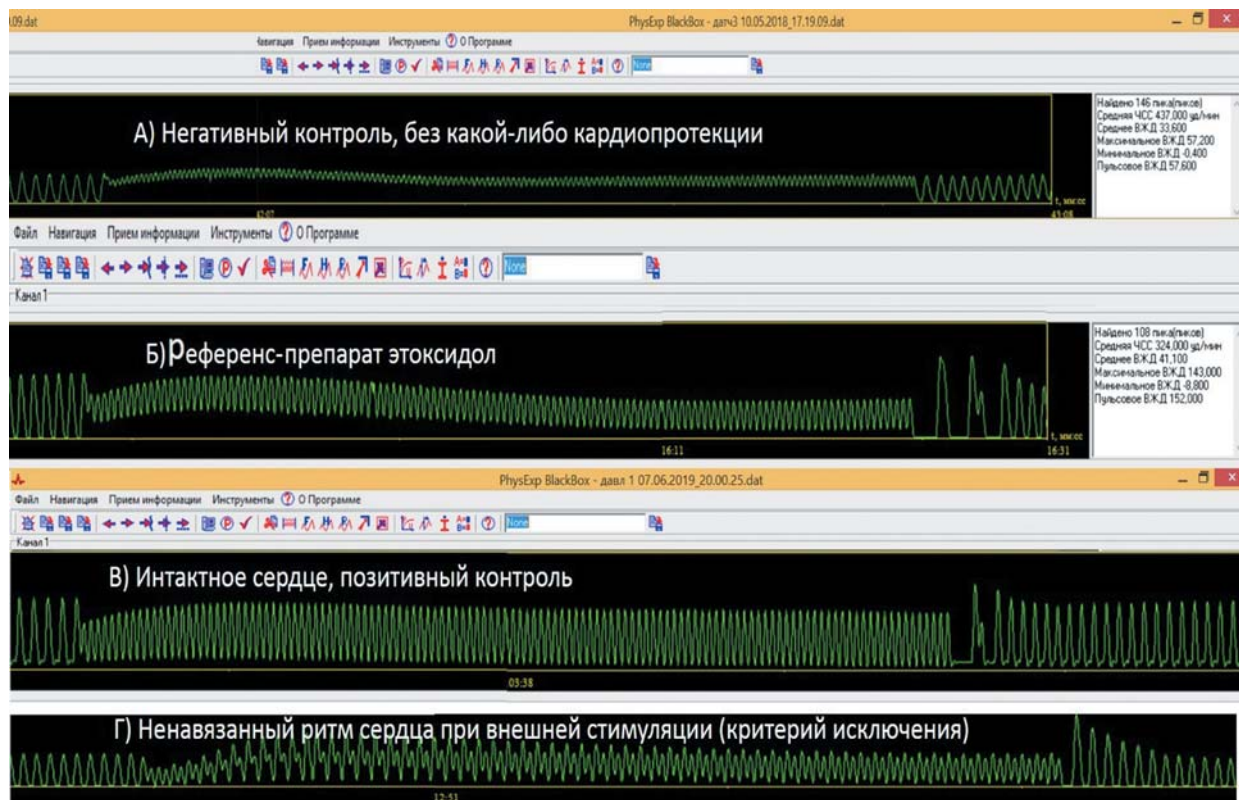


Рис. 1. Записи внутривентрикулярного давления в программе PhysExp. А — функциональная проба сердца крысы контрольной группы; Б — группы этоксидол; В — интактной группы; Г — пример записи не навязанного ритма сердца, попадающего под критерий исключения.

Примечания: Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин) в течение 15 с. Кардиостимуляция на фоне повышения содержания  $Ca^{2+}$  до 5 ммоль/л.

Fig. 1. Records of intraventricular pressure in Phys Exp software. А — functional test of the rat heart from the control group, Б — ethoxidol group, В — intact group, Г — an example of recording an unstimulated heart rhythm that falls under the exclusion criterion.

Notes: Dynamics of pressure in the left ventricle (mmHg) with the imposition of a rapid rhythm of contractions (480 beats/min) on the heart for 15 sec. Pacemaking with an increase in the content of  $Ca^{2+}$  to 5 mmol/L.

Для исследования диаметра кардиомиоцитов после стимуляции сердце переводили на перфузию нормальным раствором Кребса — Хензелята, перфузировали 5 минут, снимали с канюли и фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной гистологической проводки парафиновые поперечные срезы сердец окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование и морфометрический анализ (измерение диаметра КМЦ) проводили в универсальном микроскопе Nikon Eclipse TE2000-E с использованием цифровой фотокамеры DigitalSight 2M и компьютерной программы NIS-Elements BR 4.60.00.

Расчет среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения проводили в программе MS Excel 2016. Для сравнения повторяющихся измерений применяли дисперсионный анализ. Различия были опреде-

лены при 0,05-уровне значимости в программе GraphPadPrism 5.0.

### Результаты и обсуждение

В результате однократного введения доксорубина в дозе 20 мг/кг были отмечены изменения исходных параметров сократимости миокарда: по сравнению с группой интактных животных показатель ВЖД снижен на 30,3 %, показатели  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  — на 45,6 и 48 % соответственно. Данные изменения свидетельствуют о кардиотоксическом действии доксорубина в дозе 20 мг/кг. При применении в качестве кардиопротектора рацемической смеси энантиомеров этилметилгидроксипирина малата (РСЭЭМ) в дозе 50 мг/кг отмечается повышение показателей сократимости: ВЖД — на 7,6 %,  $+dp/dt$  — на 11,5 % по сравнению с группой, где был введен доксорубин (20 мг/кг). В то же время, на фоне левовращающего энантиомера этилметилгидрок-

сипиридина малата (ЛЭЭМ) изменение уровня параметров сократимости более выражено, отмечается повышение уровня показателей: ВЖД на 13,3 %,  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  — на 6,74 и 11,85 % соответственно по сравнению с группой, где вводили только доксорубин (20 мг/кг). В остальных группах животных в качестве кардиопротекторов использовались РСЭЭМ и ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг, также сохранена тенденция большей антиоксидантной активности левовращающего энантиомера. Помимо этого, при использовании препарата в дозировке 93 мг/кг кардиопротекторное действие выражено в большей степени, чем в группах, где препарат использовался в дозировке 50 мг/кг. В двух последних группах, где были введены комбинация ЛЭЭМ с розувастатином 0,4 мг/кг, прослеживается положительный дозозависимый эффект. При применении комбинации, где доза ЛЭЭМ составила 50 мг/кг, розувастатин 0,4 мг/кг, степень повышения уровня показателя ВЖД по сравнению с группой доксорубина составила 26,72 %,  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  — 33,56 и 11,98 % соответственно. В группе, где использовалась комбинация ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг и розувастатин в дозе 0,4 мг/кг степень изменений уровня показателей сократимости по сравнению с группой доксорубина была следующей: показатель ВЖД выше в среднем на 29,75 %, а показатели  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  выше в среднем на 38,2 и 44,9 % соответственно (табл. 1).

Учитывая патогенез нарушений сократимости в модели доксорубиновой кардиомиопатии,

а именно кальциевую перегрузку миокарда, на следующем этапе исследования проведена оценка влияния ЛЭЭМ, РСЭЭМ и их комбинации с розувастатином в условиях перфузии гиперкальциевым (5 ммоль/л) раствором с высокочастотной кардиостимуляцией, которая позволяет определить «дефект диастолы».

При перфузии сердец в аппарате Лангендорфа гиперкальциевым раствором (5 ммоль/л) было выявлено закономерное увеличение показателей параметров сократимости миокарда как в группе интактных животных, так и в группах с моделированием доксорубиновой кардиомиопатии. Степень снижения уровня показателей сократимости при введении доксорубина на фоне перфузии сердца гиперкальциевым раствором ( $Ca^{2+}$  5 ммоль/л) составила: уровень ВЖД ниже на 34,64 %,  $+dt/dt$  ниже на 56,92 %,  $dp/dt$  ниже на 63,6 % по сравнению с группой интактных животных (табл. 2).

При использовании РСЭЭМ, ЛЭЭМ и комбинации ЛЭЭМ с розувастатином в условиях перфузии гиперкальциевым раствором отмечается походящая, как и при перфузии нормокальциевым раствором, тенденция в изменении показателей сократимости миокарда. При сравнении изолированного использования в качестве кардиопротектора РСЭЭМ и ЛЭЭМ в дозе 50 мг/кг отмечается большая степень изменений при использовании левовращающего энантиомера по сравнению с группой РСЭЭМ. Также определяется дозозависимый эффект при использовании тех же

**Таблица 1.** Параметры сократимости миокарда изолированных по Лангендорфу сердец крыс при моделировании доксорубиновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

**Table 1.** The parameters of myocardial contractility of the Langendorff isolated rat hearts in the simulation of doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridinederivatives and their combination with rosuvastatin ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

№ п/п	Экспериментальная группа	Параметры			
		ЧСС	ВЖД	$+dt/dt$	$-dp/dt$
1	Интактные	249 ± 4*	122 ± 5*	3815 ± 793*	2547 ± 340*
2	Доксорубин 20 мг/кг (ДР)	325 ± 20	85 ± 4	2075 ± 249	1323 ± 529
3	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг	304 ± 24	98 ± 8	2225 ± 220	1501 ± 512
4	ДР + РСЭЭМ 50 мг/кг	327 ± 6	92 ± 4	2346 ± 161	1103 ± 258
5	ДР + РСЭЭМ 93 мг/кг	296 ± 18	111 ± 6*	3003 ± 830	1515 ± 581
6	ДР + ЛЭЭМ 93 мг/кг	281 ± 13	118 ± 12*	3177 ± 244*	1993 ± 172
7	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	285 ± 6#	116 ± 2**	3123 ± 191**	1503 ± 153#
8	ДР + ЛЭЭМ 93 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	241 ± 26*	121 ± 9*	3358 ± 457*	2401 ± 231*

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин); ВЖД — внутрижелудочковое давление (мм рт. ст.);  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  — максимальная скорость сокращения/расслабления (мм рт. ст./с); \* —  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; # —  $p < 0,05$  относительно группы, получавшей РСЭЭМ.

Note: ChSS — heart rate (bpm); VZhD — intraventricular pressure (mm Hg);  $+dp/dt$  and  $-dp/dt$  — maximum rate of contraction/relaxation (mmHg/s); \* —  $p < 0.05$  relative to the control group; # —  $p < 0.05$  relative to the group receiving RSEEM.

субстанций, но в дозе 93 мг/кг, уровень показателей значительно выше, разница между группами ЛЭЭМ 50 и 93 мг/кг составляет около 10 % по показателю ВЖД, 8,43 и 6,29 % по показателям  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  соответственно. Наибольшей эффективностью в условиях перфузии гиперкальциевым раствором обладает комбинация ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг и розувастатина 0,4 %. Степень изменений показателей сократимости миокарда по сравнению с группой доксорубицина составила: ВЖД — 31,03 %,  $+dp/dt$  — 35,33 % и  $-dp/dt$  — 45,58 % (табл. 3).

Таким образом, при применении ЛЭЭМ, РСЭЭМ и комбинации ЛЭЭМ с розувастатином выявлено кардиопротективное действие при моделировании доксорубициновой кардиомиопатии, что подтверждается предотвращением снижения уровня показателей сократимости изолированного сердца крыс при нормокальциевой и гиперкальциевой перфузии, а также при проведении нагрузочной пробы с субмаксимальной высокочастотной кардиостимуляцией. Наиболее информативный показатель — площадь под кривой вну-

**Таблица 2.** Параметры сократимости миокарда изолированных по Лангендорфу сердец крыс при перфузии раствором с повышенной концентрацией кальция до 5 ммоль/л в группе интактных животных и после моделирования доксорубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

**Table 2.** Parameters of myocardial contractility of Langendorf isolated rat hearts in perfusion with calcium solution at a concentration of 5 mmol/l in a group of intact animals and after modeling doxorubicin cardiomyopathy and administration of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

№ п/п	Экспериментальная группа	Параметры			
		ЧСС	ВЖД	$+dt/dt$	$-dp/dt$
1	Интактные $Ca^{2+}$ 2,5 ммоль/л	249 ± 4*	122 ± 5	3815 ± 793	2547 ± 340
2	Интактные $Ca^{2+}$ 5 ммоль/л	245 ± 4*	153 ± 7**	5885 ± 507**	3575 ± 176*
3	Доксорубицин 20 мг/кг + $Ca^{2+}$ 2,5 ммоль/л	325 ± 20	85 ± 4	2075 ± 249	1323 ± 529
4	Доксорубицин 20 мг/кг + $Ca^{2+}$ 5 ммоль/л	295 ± 12	100 ± 5#	2535 ± 341	1301 ± 527

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин); ВЖД — внутрижелудочковое давление (мм рт. ст.);  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  — максимальная скорость сокращения/расслабления (мм рт.ст./с). \* —  $p < 0,05$  относительно интактной группы при перфузии нормальной концентрацией  $Ca^{2+}$  (2,5 ммоль/л); # —  $p < 0,05$  относительно интактной при повышенном содержании  $Ca^{2+}$  (до 5 ммоль/л).

Note: ChSS — heart rate (bpm); VZhD — intraventricular pressure (mm Hg);  $+dp/dt$  and  $-dp/dt$  — maximum rate of contraction/relaxation (mmHg/s). \* —  $p < 0.05$  relative to the intact group during perfusion with a normal concentration of  $Ca^{2+}$  (2.5 mmol/L); # —  $p < 0.05$  is relatively intact with an increased content of  $Ca^{2+}$  (up to 5 mmol/L).

**Таблица 3.** Параметры сократимости миокарда изолированных по Лангендорфу сердец крыс в условиях перфузии раствором кальция в концентрации 5 ммоль/л после моделирования доксорубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

**Table 3.** The parameters of myocardial contractility of the Langendorf isolated rat hearts in the conditions of perfusion with a solution of calcium in a concentration of 5 mmol/l after modeling doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

№	Экспериментальная группа	Параметры			
		ЧСС	ВЖД	$+dt/dt$	$-dp/dt$
1	$Ca^{2+}$ 2,5 ммоль/л	249 ± 4*	122 ± 5	3815 ± 793	2547 ± 340
2	$Ca^{2+}$ 5 ммоль/л (ГК)	245 ± 4*	153 ± 7**	5885 ± 507**	3575 ± 176*
3	Доксорубицин 20 мг/кг + $Ca^{2+}$ 5 ммоль/л (ДР + ГК)	295 ± 12	100 ± 5	2535 ± 341	1301 ± 527
4	ДР + ГК + ЛЭЭМ 50 мг/кг	278 ± 27	121 ± 14	2712 ± 322	1474 ± 512
5	ДР + ГК + РСЭЭМ 50 мг/кг	284 ± 6	111 ± 6	2939 ± 272	1434 ± 135
6	ДР + ГК + ЛЭЭМ 50 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	266 ± 41**	129 ± 6*	9501 ± 4130	2081 ± 45*
7	ДР + ГК + ЛЭЭМ 93 мг/кг	251 ± 10*	137 ± 4*	3640 ± 196*	2218 ± 99
8	ДР + ГК + РСЭЭМ 93 мг/кг	271 ± 14	123 ± 5*	3247 ± 400	2003 ± 235
9	ДР + ГК + ЛЭЭМ 93 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	247 ± 29	145 ± 14*	3920 ± 713**	2391 ± 318**

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин); ВЖД — внутрижелудочковое давление (мм рт. ст.);  $+dp/dt$  и  $-dp/dt$  — максимальная скорость сокращения/расслабления (мм рт. ст./с); \* —  $p < 0,05$  относительно группы ДР + ГК, # —  $p < 0,05$  относительно группы, получавшей РСЭЭМ.

Note: ChSS — heart rate (bpm); VZhD — intraventricular pressure (mm Hg);  $+dp/dt$  and  $-dp/dt$  — maximum rate of contraction/relaxation (mmHg/s); \* —  $p < 0.05$  relative to the DR+HC group; # —  $p < 0.05$  is relatively to the group receiving RSEEM.



трижелудочкового давления при проведении высокочастотной кардиостимуляции.

При применении ЛЭЭМ, РСЭЭМ и комбинации ЛЭЭМ с розувастатином обнаружен дозозависимый кардиопротективный эффект, достигающий максимального значения при использовании комбинации ЛЭЭМа в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг.

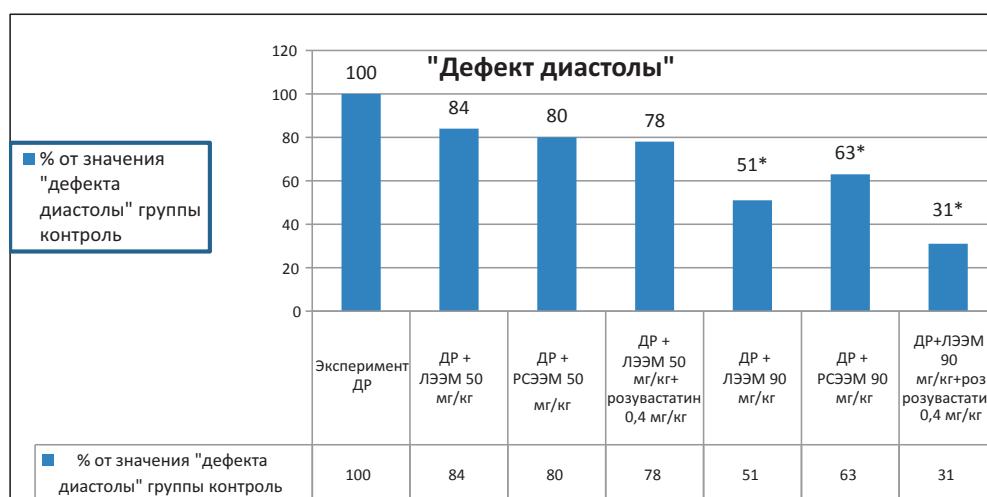
В результате проведения пробы с высокочастотной кардиостимуляцией на фоне гиперкальциевой перфузии изолированных по Лангендорфу сердец крыс с моделированием доxorубициновой кардиомиопатии выявлено увеличение в 4 раза площади под кривой, отражающей изменение параметров внутрижелудочкового давления, что свидетельствует о развитии «дефекта диастолы» (табл. 4, рис. 2).

**Таблица 4.** Результаты функциональной пробы с высокочастотной кардиостимуляцией изолированных по Лангендорфу сердец крыс после моделирования доxorубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

**Table 4.** The results of functional tests with high frequency cardioversion of Langendorf isolated rat hearts after modeling doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

№	Экспериментальная группа	$S_{\text{гтти}}$
1	Интактные животные	$1,8 \pm 0,2^*$
2	Контроль (ДР)	$6,9 \pm 0,4$
3	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг	$6,1 \pm 0,3^*$
4	ДР + РСЭЭМ 50 мг/кг	$5,9 \pm 0,2^*$
5	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	$5,8 \pm 0,2^*$
6	ДР + ЛЭЭМ 90 мг/кг	$4,4 \pm 0,2^*$
7	ДР + РСЭЭМ 90 мг/кг	$5,0 \pm 0,2^*$
8	ДР + ЛЭЭМ 90 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	$3,4 \pm 0,1^{*#}$

Примечание:  $S_{\text{гтти}}$  — площадь под кривой внутрижелудочкового давления за 15 секунд проведения пробы на высокочастотную кардиостимуляцию в условиях гиперкальциевой перфузии (усл. ед.); \* —  $p < 0,05$  относительно контроля (моделирование доxorубициновой кардиомиопатии); # —  $p < 0,05$  относительно группы РСЭЭМ.  
Note:  $S_{\text{гтти}}$  — area under the intraventricular pressure curve for 15 seconds of conducting a test for high-frequency cardiac pacing under conditions of hypercalcium perfusion (conventional units); \* —  $p < 0.05$  relative to control (modeling of doxorubicin cardiomyopathy); # —  $p < 0.05$  relative to the group RSEEM.



**Рис. 2.** Результаты проведения функциональной пробы с высокочастотной кардиостимуляцией изолированных по Лангендорфу сердец крыс после моделирования доxorубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином.

Примечание. ДР — доxorубин; ЛЭЭМ — левовращающий энантиомер этилметилгидроксипиридина малата; РСЭЭМ — рацемическая смесь этилметилгидроксипиридина малата. По оси ординат отложено значение «дефекта диастолы» контрольной группы животных без какой-либо кардиопротекции, \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем (ДР + ГК).

**Fig. 2.** The results of the functional tests with a high-frequency cardioversion of Langendorf isolated hearts after modeling doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin.

Note. DR — doxorubicin; LEEM — levorotatory enantiomer of etimethylhydroxypyridine malate; RSEEM — racemic mixture of ethylmethylhydroxypyridine malate; The ordinate shows the value of "diastolic defect" in the control group of animals without any cardioprotection; \* —  $p < 0.05$  incomparison with the control (DR + HC).



## Заключение

При моделировании кардиомиопатии путем внутрибрюшинного введения доксорубина в дозе 20 мг/кг отмечено снижение уровня параметров сократимости миокарда изолированного по Лангендорфу сердца крыс через 48 часов. Выявлено статистически значимое снижение внутрижелудочкового давления и его скоростных показателей в среднем на 30–45%.

При введении ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг и комбинации ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг снижение уровня показателей сократимости миокарда при сравнении с контрольной группой ( $p > 0,05$ ) не выявлено, что говорит о кардиопротективном эффекте.

При перфузии гиперкальциевым раствором (5 ммоль/л) выявлено увеличение уровня параметров сократимости по сравнению с исходными значениями и развитие «дефекта диастолы» при проведении пробы с высокочастотной стимуляцией ( $p < 0,05$ ).

Использование ЛЭЭМ, РСЭЭМ в дозах 50 и 93 мг/кг, а также комбинации ЛЭЭМ с розувастатином предотвращало развитие «дефекта диастолы». Наибольшая эффективность выявлена при применении комбинации ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг ( $p < 0,05$ ). Данные выводы имеют подтверждение и в литературе. Имеются экспериментальные данные о преимуществе левовращающего изомера этилметилгидроксипиридина малата перед рацемическим; так, в статье Е.Б. Шустова, В.Н. Каркищенко [20, 21] одним из выводов является то, что левовращающий энантиомер этилметилгидроксипиридина малата эффективнее, чем рацемическая смесь энантиомеров этилметилгидроксипиридина малата, в 1,5 раза по антигипоксической активности в модели гипобарической гипоксии.

## Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

## Соответствие принципам этики

Все манипуляции на животных проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123, по состоянию на 18 октября 2006 года) и Национальным стандартом РФ «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434-2009 — идентичен GLP OECD). Эвтаназию экспериментальных и контрольных животных осуществляли утром, натощак. При проведении экспериментов учитывались требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального комитета по биоэтике наук и этические нормы, изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989 г.).

## Compliance with ethical principles

All manipulations with animals were carried out according to the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals”, which are used for experimental and other scientific purposes (ETS N 123 as of 18 October 2006) and the Russian Federation National Standard “Principles of Good Laboratory Practice” (GOST R 53434–2009, identical to GLP OECD). Experimental and control animals were euthanised in the mornings after fasting. The demands of the Commission on the Ethics of Attitudes toward Animals of the Russian National Committee on Bioethics of Sciences and the ethical standards, set forth in the “International Recommendations for the conduct of biomedical research using animals” (1989) were met during the experiments.

## Список литературы

1. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(5): 37–47. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47
2. Горощко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 4: 905–912.
3. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: основные проявления и молекулярный механизм. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2012; 5: 56–67.
4. Chaikittisilpa N., Krishnamoorthy V., Lele A.V., Qiu Q., Vavilala M.S. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res*. 2018; 96(4):661–670. DOI: 10.1002/jnr.24100

5. Lukyanova Y., Kolesnichenko P., Gureev V., Zhilinkova L. Evaluation of pharmacological correction of L-NAME-induced endothelial dysfunction, platelet aggregation and venous tone with diosmin "Detralex 1000 mg". *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 1–7.
6. Kaul S. The "no reflow" phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J. Cardiol*. 2014; 64(2): 77–85. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.03.008
7. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Колокольчикова Е.Г., Шашурин Д.А., Медведев О.С. Хроническое введение коэнзима Q10 ограничивает постинфарктное ремоделирование у крыс. *Биохимия*. 2007; 72(3): 407–416.
8. Zeng X., Wu J., Wu Q., Zhang J. L-malate enhances the gene expression of carried proteins and antioxidant enzymes in liver of aged rats. *Physiol. Res*. 2015; 64(1): 71–78.
9. Лезина В.П., Быстров В.Ф., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Исследование электронного состояния 3-оксипиридинол. *Теоретическая и экспериментальная химия*. 1964; 1(3): 4–12.
10. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004; 4(1): 1–14.
11. Сернов Л.Н. Новый отечественный антиоксидант второго поколения. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 3: 4–6.
12. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Балашов В.П., Блинова Е.В., Пивкина Л.В., Гогина Е.Д., Ванькова Л.В., Вертянкин М.В., Бойко Г.Г., Красилина Т.В. Антиишемическая активность нового отечественного антиоксиданта — производного 3-гидроксипиридина этоксида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152(11): 514–517.
13. Кукес В.Г., Горошко В.А. Оценка эффективности антиоксидантного действия при применении лекарственного средства этилметилгидроксипиридина малата (этоксида). *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 4: 26–28.
14. Trauelsen M., RexenUlven E., Hjorth S.A., Brvar M., Monaco C., Frimurer T.M., Schwartz T.W. Receptor structure-based discovery of non-metabolite agonists for the succinate receptor GPR91. *Mol. Metab*. 2017; 6(12): 1585–1596. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.09.005
15. Маевский Е.И., Гришина Е.И. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов. *MEDLINE.RU. Российский био-медицинский журнал*. 2017; 18(1): 50–80.
16. Shakhno E., Savitskaya T., Pokrovskaya T., Yakushev V., Pokrovskii M., Grinshpan D. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 30–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35
17. Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23(4): 629–636. DOI: 10.1183/09031936.04.00016804
18. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(1): 125–136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
19. Даниленко Л. М., Тимохина А.С., Хаванский А.В., Покровский М.В., Довгань А.П., Колесниченко П.Д., Тарасова А.П. Способ оценки кардиопротективной активности фармакологических средств. Свидетельство о государственной регистрации ПрЭВМ № 2643104 / 30.01.2018. Роспатент. URL: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2643104C1\\_20180130](https://yandex.ru/patents/doc/RU2643104C1_20180130)
20. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015; 49(9): 3–7.
21. Шустов Е.Б., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Юсковец В.Н. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. *Биомедицина*. 2015; 1:18–23.

## References

1. Novikov V.E., Levchenkova O.S. New directions of search of medicines with antihypoxic activity and targets of their action. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013; 76(5): 37–47 (In Russ., English abstract). DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47
2. Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokof'ev A.B., Arkhipov V.V., Demchenkova E. Yu. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 4: 905–912 (In Russ., English abstract).
3. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Ischemic and reperfusion cardiac damages: main manifestations and molecular mechanism. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra Serdtsa, Krovi i Endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2012; 5: 56–67 (In Russ., English abstract).
4. Chaikittisilpa N., Krishnamoorthy V., Lele A.V., Qiu Q., Vavilala M.S. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res*. 2018; 96(4): 661–670. DOI: 10.1002/jnr.24100

5. Lukyanova Y., Kolesnichenko P., Gureev V., Zhilinkova L. Evaluation of pharmacological correction of L-NAME-induced endothelial dysfunction, platelet aggregation and venous tone with diosmin "Detralex 1000 mg". *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 1–7.
6. Kaul S. The "no reflow" phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J. Cardiol*. 2014; 64(2): 77–85. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.03.008
7. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokol'chikova E.G., Shashurin D.A., Medvedev O.S. Chronic coenzyme Q10 supplementation limits postinfarct myocardial remodeling in rats. *Biokhimiya*. 2007; 72(3): 407–416 (In Russ., English abstract).
8. Zeng X., Wu J., Wu Q., Zhang J. L-malate enhances the gene expression of carried proteins and antioxidant enzymes in liver of aged rats. *Physiol. Res*. 2015; 64(1): 71–78.
9. Lezina V.P., Bystrov V.F., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. Research of the electronic state of the 3-oksipiridin. *Teoreticheskaya i Eksperimental'naya Khimiya*. 1964; 1(3): 4–12 (In Russ.).
10. Novikov V.E., Losenkova S.O. Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii*. 2004; 4(1): 1–14 (In Russ., English abstract).
11. Sernov L.N. New domestic antioxidant of the second generation. *Lekarstvennye Preparaty i Ratsional'naya Farmakoterapiya*. 2013; 3: 4–6 (In Russ.).
12. Blinov D.S., Sernov L.N., Balashov V.P., Blinova E.V., Pivkina L.V., Gogina E.D., Van'kova L.V., Verlyankin M.V., Boiko G.G., Krasilina T.V. Antischematic activity of the new national antioxidant — derived 3-hydroxypyridine of ethoxydole. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 152(11): 514–517 (In Russ.).
13. Kukes V.G., Goroshko V.A. Evaluating of the antioxidant effect of the application of the drug ethylmethylhydroxypyridine malate. *Lekarstvennye Preparaty i Ratsional'naya Farmakoterapiya*. 2013; 4: 26–28 (In Russ., English abstract).
14. Trauelsen M., Rexen Ulven E., Hjorth S.A., Brvar M., Monaco C., Frimurer T.M., Schwartz T.W. Receptor structure-based discovery of non-metabolite agonists for the succinate receptor GPR91. *Mol. Metab*. 2017; 6(12): 1585–1596. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.09.005
15. Maevskii E.I., Grishina E.I. Biochemical basics of fumarate-containing medicines action. *MEDLINE.RU. Rossiiskii Biomeditsinskii Zhurnal*. 2017; 18(1): 50–80 (In Russ., English abstract).
16. Shakhno E., Savitskaya T., Pokrovskaya T., Yakushev V., Pokrovskii M., Grinshpan D. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 30–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35
17. Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2004; 23(4): 629–636. DOI: 10.1183/09031936.04.00016804
18. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(1): 125–136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
19. Danilenko L. M., Timokhina A.S., Khavanskii A.V., Pokrovskii M.V., Dovgan' A.P., Kolesnichenko P.D., Tarasova A.P. A method for evaluating the cardioprotective activity of pharmacological agents. Certificate of state registration of the PC № 2643104 / 30.01.2018. Rospatent. Available mode: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2643104C1\\_20180130](https://yandex.ru/patents/doc/RU2643104C1_20180130) (In Russ.).
20. Okovityi S.V., Rad'ko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target for pharmacotherapy. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2015; 49(9): 3–7 (In Russ., English abstract).
21. Shustov E.B., Karkischenko V.N., Semenov Kh.Kh., Okovityi S.V., Bolotova V.Ts., Yuskovets V.N. Search of regularities, determining antihypoxic activity of the compounds with nootropic and neurotropic action. *Biomeditsina*. 2015; 1: 18–23 (In Russ., English abstract).

## Вклад авторов

### Колесниченко П.Д.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов, вычислительных ресурсов.

### Похвощева Е.Г.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, животных, измерительных приборов.

#### **Чакина Е.С.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

#### **Резников К.М.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

#### **Попова И.А.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Статистическая обработка результатов.

#### **Должникова И.Н.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

## Author contributions

#### **Kolesnichenko P.D.**

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of instrumentation and calculation resources for the research.

#### **Pokhvoshcheva E.G.**

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, animals and instrumentation for the research.

#### **Chakina E.S.**

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.



Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

**Reznikov K.M.**

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

**Popova I.A.**

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Statistical processing.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

**Dolzhnikova I.N.**

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Колесниченко Павел Дмитриевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

Контактная информация: Колесниченко Павел Дмитриевич, тел.: +7 (950) 772-20-93, +7 (980) 534-64-67; e-mail: [farpavel@yandex.ru](mailto:farpavel@yandex.ru),

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия.

**Похвощева Екатерина Германовна** — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

**Чакина Екатерина Сергеевна** — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

**Pavel D. Kolesnichenko\*** — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

Corresponding author: Pavel D. Kolesnichenko, tel.: +7 (950) 772-20-93, + 7 (980) 534-64-67; e-mail: [far-pavel@yandex.ru](mailto:far-pavel@yandex.ru),

Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia.

**Ekaterina G. Pokhvoshcheva** — Postgraduate Researcher, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

**Ekaterina S. Chakina** — Postgraduate Researcher, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

**Резников Константин Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

ORCID iD 0000-0002-3428-0317

**Попова Ирина Александровна** — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-4510-7480

**Должикова Ирина Николаевна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

**Konstantin M. Reznikov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology, Belgorod State National Research University.

ORCID iD 0000-0002-3428-0317

**Irina A. Popova** — 6th year student, Department of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

ORCID iD 0000-0002-4510-7480

**Irina N. Dolzhikova** — Cand. Sci. (Biol.), Ass. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author