КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА У ЖИВОТНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

С.А. Крыжановский, доктор медицинских наук, **И.Б. Цорин**, доктор биологических наук, **А.В. Сорокина**, кандидат биологических наук, **М.Б. Вититнова**, кандидат биологических наук, **В.Н. Столярук**, кандидат медицинских наук, **И.А. Мирошкина**, **Г.Г. Чичканов**, доктор медицинских наук, профессор, **С.Б. Середенин**, академик РАН и РАМН, профессор

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

E-mail: SAK-538@yandex.ru

Морфометрические исследования срединных поперечных срезов сердец крыс, выполненные на 28-й день после перевязки коронарной артерии, показали, что в результате перенесенного инфаркта миокарда развилось выраженное постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сердца. Например, диаметр полости ЛЖ сердца увеличился по сравнению таковых у ложнооперированных животных с $2,77\pm0,37$ до $5,28\pm0,56$ мм ($p\approx0,0034$), параллельно с этим произошло достоверное увеличение площади ЛЖ сердца ($p\approx0,0001$). У крыс, получавших агонист σ_1 -рецепторов афобазол (суточная доза — 10 мг/кг, внутрибрюшинно, ежедневно, с 15-го по 28-й день от момента перевязки коронарной артерии), интенсивность постинфарктного ремоделирования существенно меньше. Например, площадь полости ЛЖ сердца у леченых крыс статистически значимо ($p\approx0,0009$) меньше, чем у контрольных животных, — соответственно $17,42\pm2,20$ и $29,63\pm2,45$ мм². При оценке адаптационных возможностей сердца контрольных и леченых животных показано, что у крыс, получавших афобазол, реакция сократительной функции миокарда на нагрузку объемом статистически значимо ($p\approx0,002$) выше, что свидетельствует о его лучшем функциональном состоянии, тогда как у контрольных животных выявляется скрытая сердечная недостаточность, поскольку гемодинамический ответ на нагрузку объемом у них практически отсутствует (p=0,3737). Обсуждены возможные механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия афобазола.

Ключевые слова: морфометрия, постинфарктное ремоделирование, афобазол, σ_i -рецепторы, хроническая сердечная недостаточность

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF AFOBAZOL IN ANIMALS WITH CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA S.A. Kryzhanovskii, I.B. Tsorin, A.V. Sorokina, M.B. Vititnova, V.N. Stolyaruk, I.A. Miroshkina, G.G. Chichkanov, S.B. Seredenin Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow

Morphometric studies of the median transverse sections of rat hearts, performed on 28^h day after coronary artery ligation, showed that as a result of myocardial infarction the pronounced postinfarction remodelling of the left ventricle of the heart was observed. For example, the diameter of the left ventricle cavity compared with sham-operated animals increased from 2.77 ± 0.37 mm to 5.28 ± 0.56 mm ($p\approx0.0034$), in parallel with significant increasing of the left ventricle area ($p\approx0.0001$). In the rats treated with σ_1 -receptor agonist afobazol (10 mg/kg/day, i.p., from 15th to 28th day from the time of coronary artery ligation), the intensity of postinfarction remodelling is much smaller. For example, area of the left ventricle cavity in the treated rats was significantly less ($p\approx0.0009$) than in the control animals: 17.42 ± 2.20 mm² and 29.63 ± 2.45 mm² respectively. The assessment of the adaptive capacity of the heart of control and treated animals demonstrated that the reaction of the myocardium contractile function on the volume load in the rats receiving afobazol proves to be significantly ($p\approx0.002$) higher, that indicated its better functional status, whereas in the control animals there was revealed a hidden heart failure, because the hemodynamic response to volume load was practically absent (p=0.3737). The possible mechanisms underlying the cardioprotective effects of afobazol were discussed.

Key words: morphometry, postinfarction remodelling, afobazol, σ_l -receptors, chronic heart failure

За последнее десятилетие накоплены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о том, что агонисты σ_1 -рецепторов обладают выраженной кардиотропной, в частности, антиаритмической и противоишемической активностью [1, 2, 9, 13, 31]. Появились сообщения, что соединения подобного рода эффективны и при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10, 18, 30], ког-

да в кардиомиоцитах происходит уменьшение экспрессии σ_1 -рецепторов [30]. При этом прослежена обратная взаимосвязь между уровнем экспрессии σ_1 -рецепторов и степенью тяжести ХСН и гипертрофии миокарда [10, 30]. Показано, что в этих условиях агонисты σ_1 -рецепторов не только способны восстанавливать пул σ_1 -рецепторов кардиомиоцитов, но и препятствуют развитию как ХСН, так и

сопутствующей ей гипертрофии миокарда [10, 30]. Ранее нами было показано, что синтезированный и фармакологически изученный в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН анксиолитик афобазол, проявляющий в том числе и свойства агониста σ,-рецепторов, у животных с острым инфарктом миокарда (ИМ) не только уменьшает площадь ишемического повреждения сердечной мышцы, но и препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования миокарда [1]. В дальнейших исследованиях было установлено, что противоишемическое действие афобазола во многом связано именно с его сродством к о,-рецепторам [2, 3]. Целью настоящего исследования явилось изучение кардиопротективных эффектов афобазола при его курсовом применении в подостром периоде экспериментального ИМ (ЭИМ), т.е. на начальном этапе формирования постинфарктной ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на белых беспородных крысахсамцах массой тела 180—200 г, которых содержали в виварии в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 09.06.2003 «Об учреждении правил лабораторной практики». Животных рандомизировали на 3 группы: 1-я — ложнооперированные (ЛО) животные (n=7); 2-я — животные с ЭИМ (n=8) — контроль; 3-я — животные с ИМ (n=7), получавшие афобазол (основная группа).

ЭИМ воспроизводили по методу Селье [28]. ЛО-животным подводили лигатуру под коронарную артерию. Афобазол вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 14 дней в дозе 10 мг/кг, начиная с 15-го дня после операции. В 1-й и 2-й группах аналогичным образом вводили эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида.

Через 28 дней после операции крыс наркотизировали (уретаном в дозе 1300 мг/кг - внутрибрюшинно) и регистрировали ЭКГ в 3 стандартных отведениях с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» фирмы «Нейрософт» (Россия), соединенном с персональным компьютером «Pentium IV». У животных ЭИМ считали подтвержденным в случае, если в I или II стандартном отведении ЭКГ наблюдался глубокий зубец Q. В условиях открытой грудной клетки и искусственного дыхания на восходящую часть дуги аорты устанавливали датчик электромагнитного флоуметра MFV-1200 (Nihon Kohden, Япония) для регистрации потока крови. Системное артериальное давление (АД) измеряли электроманометром в сонной артерии. Кривую кровотока в аорте и АД с помощью аналогово-цифрового преобразователя записывали в цифровом формате на персональном компьютере «Pentium IV». Анализировали кривую фазового кровотока в восходящей части дуги аорты, по специальной программе рассчитывая следующие показатели гемодинамики и деятельности сердца: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолический и сердечный выброс, среднее ускорение кровотока в аорте.

Для изучения компенсаторных возможностей миокарда в условиях повышенной нагрузки животным в бедренную вену одномоментно вводили 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Показатели записывали сразу и через 1 и 3 мин после введения.

В конце эксперимента сердце извлекали из грудной клетки для последующего морфометрического исследования и фиксировали его в 10% забуференном растворе формалина (готовый раствор производства ООО «Биовитрум»). После окончания фиксации с помощью замораживающего микротома готовили гистологические срезы (15-20 мкм), которые помещали на стекло с полилизиновым покрытием (Menzel) и окрашивали галлоцианинхромовыми квасцами (Serva) с последующей докраской 1% водным раствором эозина (Bio-Optica). Гистологические срезы сердец фотографировали. Фотографии сохраняли в формате Јред и анализировали с помощью программы Adobe Photoshop CS5, оценивая толщину стенок и площадь желудочков и их полостей. Морфометрические измерения производили на поперечном срединном срезе сердца. Помимо этого, срезы микроскопировали в проходящем свете (микроскоп Nikon eclipse 55i) и измеряли диаметр кардиомиоцитов, находящихся в условно-интактной зоне миокарда (по 20 клеток в поле зрения).

Полученные данные обрабатывали статистически. Нормальность распределения полученных данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Гомогенность дисперсий оценивали с помощью критерия Левена для дисперсионного анализа. Проведенный статистический анализ показал, что большинство выборок имели нормальное или близкое к нормальному распределение, а их дисперсии были гомогенными, исключение составляла оценка толщины передней стенки ЛЖ. В связи с этим статистическую значимость различий большинства изучаемых показателей определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса. Статистическую значимость различий с исходным уровнем определяли с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений с последующей обработкой по Ньюмену-Кейлсу. Полученные результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартной ошибки. Данные о толщине стенок ЛЖ обрабатывали с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса (Н_{к-w}) с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Полученные результаты выражали в виде медиан; нижнего и верхнего квартилей. Результаты измерений диаметра кардиомиоцитов обрабатывали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфометрическое исследование сердец контрольных крыс (n=8), проведенное на 28-й день после перевязки коронарной артерии, свидетельствует о том, что в результате перенесенного переднего ИМ развилось выраженное постинфарктное ремоделирование ЛЖ (рис. 1). Так, по сравнению с ЛОживотными (n=7) у контрольных крыс диаметр полости ЛЖ сердца был статистически значимо (p \approx 0,0034) больше — соответственно 5,28 \pm 0,56 и 2,77 \pm 0,37 мм (табл. 1). Параллельно с этим отмечено значительное увеличение площади полости ЛЖ (р \approx 0,0001) — соответственно 29,63 \pm 2,45 и 7,11 \pm 1,39 мм². При этом толщина передней стенки ЛЖ у контрольных животных почти была в 4 раза меньше, чем у ЛО — соответственно 0,86 (0,75 \pm 1,06) и 3,35 (2,79 \pm 4,07) мм (см. табл. 1).

У крыс, получавших афобазол (основная группа), морфометрические характеристики ЛЖ сердца

также свидетельствуют о наличии его постинфарктного ремоделирования, однако интенсивность у них существенно меньше (см. табл. 1). Если у контрольных животных диаметр полости ЛЖ сердца почти в 2 раза больше, чем у ЛО-животных, то у крыс, получавших афобазол, он был статистически значимо (р≈0,0171) меньше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). Площадь полости ЛЖ сердца у крыс, получавших афобазол, также была статистически значимо (р≈0,0009) меньше, чем у контрольных животных — соответственно $17,42\pm2,20$

и $29,63\pm2,45$ мм² (см. табл. 1). При этом если у контрольных животных передняя стенка ЛЖ истончена, то в группе афобазола она оказалась статистически значимо больше (р $\approx0,0177$; рис. 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что систематическая терапия афобазолом, начатая в раннем постинфарктном периоде, уменьшает интенсивность ремоделирования ЛЖ.

Эти данные коррелируют с результатами ранее проведенных нами исследований, в которых показано, что афобазол (в суточной дозе 10 мг/кг, внутрирюшинно, ежедневно, с 1-го по 7-й день от момента перевязки коронарной артерии) препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Так, например, было показано, что у животных, получавших афобазол, диаметр полости ЛЖ статистически значимо меньше (р≈0,0477), чем в контроле (табл. 2).

При анализе результатов морфометрических исследований обращает на себя внимание и тот факт, что площадь миокарда ЛЖ у животных основной груп-



Рис. 1. Влияние афобазола (10 мг/кг/сут., в/б с 15 по 28 день ЭИМ) на толщину стенок, диаметр и площадь полости ЛЖ крыс. Калибр длины — 10 мм. ПЖ — правый желудочек

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ АФОБАЗОЛА (10 мг/кг/сут., в/б с 15 по 28 день ЭИМ) НА НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА

| Группа | Толщина передней стенки ЛЖ, мм | Диаметр полости ЛЖ, мм | Площадь ЛЖ, мм² | Площадь полости ЛЖ, мм ² | Относительная площадь полости ЛЖ, % | Площадь миокарда ЛЖ, мм² |
|--------|---|---|--|--|---|--|
| 1-я | 3,35 (2,79÷4,07) | $2,77\pm0,37$ | $72,97\pm2,48$ | $7,11\pm1,39$ | $9,5\pm1,7$ | $65,86\pm1,85$ |
| 2-я | $0.86 (0.75 \div 1.06)$ $p_{\pi o} \approx 0.0012$ | 5,28±0,56 p _{ло} ≈0,0034 | 86,74±2,27 p _{ло} ≈0,0016 | $29,63\pm2,45$ $p_{no}\approx0,0001$ | 33,9±2,3 p _{ло} ≈0,0001 | 57,11±1,71 p _{ло} ≈0,0038 |
| 3-я | $3,20 (2,14 \div 3,73)$ $p_{_{\text{NO}}} \approx 1,0000$ $p_{_{_{\text{9MM}}}} \approx 0,0177$ | $3,55\pm0,35$ $p_{_{\text{NO}}}\approx0,2557$ $p_{_{_{\text{9MM}}}}\approx0,0171$ | $84,06\pm2,27$ $p_{_{NO}}\approx0,0036$ $p_{_{_{9MM}}}\approx0,4319$ | $17,42\pm2,20$ $p_{_{JO}}\approx0,0033$ $p_{_{_{DMM}}}\approx0,0009$ | $p_{_{\mathrm{NO}}} \approx 0,0023$ $p_{_{\mathrm{BHM}}} \approx 0,0005$ | $66,64\pm2,07$ $p_{_{JIO}}\approx0,7722$ $p_{_{9UM}}\approx0,0051$ |
| | $H_{K-W} \approx 14,374 \\ p_{H} \approx 0,0008$ | F≈8,010 p _F ≈0,0028 | F≈9,502, p _F ≈0,0013 | $F \approx 26,283$ $p_F < 0,0001$ | F≈31,869 p _F <0,0001 | F≈8,620 p _F ≈0,0020 |

Примечание. Представлены средняя арифметическая показателей и их стандартная ошибка; для толщины передней стенки ЛЖ — медиана (нижний и верхний квартили); $p_{_{30}}$ — по отношению к крысам 1-й группы, $p_{_{3HM}}$ — 2-й группы. F — квантили распределения Фишера-Снедекора. $p_{_F}$ — уровень значимости дисперсионного анализа.

пы была статистически значимо больше (р \approx 0,0028), чем у контрольных — соответственно 64,80 \pm 1,77 и 57,11 \pm 1,71 мм²; это позволяет предположить, что на фоне систематического приема афобазола происходит восстановление функционально активной массы миокарда.

Такое предположение подтверждает проведенная нами проба с нагрузкой сердца избыточным объемом жидкости, которая, как хорошо известно, позволяет оценить компенсаторные (адаптационные) возможности миокарда [21, 27]. Показано, что если у животных, получавших афобазол, сократительная функция сердца, рассчитанная на основании анализа кривой фазового кровотока в восходящей части дуги аорты, сразу же после введения нагрузочного объема

жидкости статистически значимо (p=0,0001) возрастает на $42,2\pm3,6\%$, то у контрольных животных этот показатель на пике ответа на нагрузку объемом статистически значимо (p=0,376) не отличается от фонового значения (рис. 2). Не менее важно и то, что у контрольных животных гемодинамический ответ на нагрузку объемом продолжается не более 1 мин, тогда как у получавших афобазол сократительная способность сердца статистически значимо (p=0,0004 и p=0,005) выше фоновой на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2). Результаты этих опытов подтверждают наши предположения о том, что у животных, получавших афобазол, миокард находится в лучшем функциональном состоянии, чем у контрольных. Полученные данные также позволяют говорить о

Таблица 2 г/сут., в/б с 1 по 7 день ЭИМ)

ВЛИЯНИЕ АФОБАЗОЛА (10 мг/кг/сут., в/б с 1 по 7 день ЭИМ) НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЭИМ (М \pm m)

| Группа | Толщина | Толщина | Диаметр |
|----------------|---------------|---------------|----------------|
| | стенки ЛЖ, мм | МЖП, мм | полости ЛЖ, мм |
| Контроль (n=8) | $0,90\pm0,19$ | $2,00\pm0,21$ | 5,62±0,41 |
| Афобазол (n=7) | 1,67±0,19 | 2,30±0,21 | 4,40±0,41 |
| | (p=0,0099) | (p=0,2518) | (p=0,0477) |

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка; p — по сравнению с контролем.

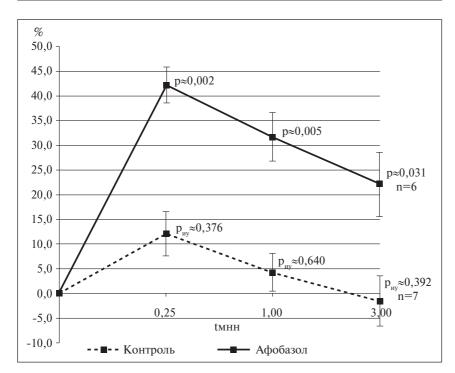


Рис. 2. Изменение реакции среднего ускорения кровотока в аорте у крыс на нагрузку объемом под влиянием афобазола. По оси ординат — величина реакции среднего ускорения кровотока в аорте, % к исходному уровню; по оси абсцисс — время после нагрузки объемом, мин. Указаны средняя арифметическая и ее стандартная ошибка; p_{uy} — по отношению к исходному уровню; p — по отношению к контрольной группе с ЭИМ

наличии у контрольных животных скрытой сердечной недостаточности, поскольку компенсаторная гемодинамическая реакция сердца на нагрузку объемом у них крайне незначительна; это свидетельствует о том, что адаптационные способности миокарда практически исчерпаны.

Следует отметить, что способность афобазола повышать адаптационные резервы ишемизированого миокарда была показана нами и ранее в экспериментах, в которых систематическое введение препарата начинали сразу после воспроизведения ИМ [6].

Механизмы, лежащие в основе способности афобазола восстанавливать функциональную активность миокарда и уменьшать интенсивность постинфарктного ремоделирования ЛЖ и тем самым препятствовать формированию дилатационной постинфарктной сердечной недостаточности, в настоящее время не ясны. Однако с учетом того, что ранее нами была показана реализация кардиотропных эффектов афобазола непосредственно на уровне сердца [5] и установлено, что во многом это связано с агонистическим влиянием афобазола на о рецепторы [2, 3], есть все основания полагать, что его кардиопротективные эффекты, выявленные в настоящем исследовании, также могут быть связаны со сродством к σ_1 -рецепторам.

Известно, что экспрессия σ_1 -рецепторов в миокарде право-

го и левого желудочков сердца крыс значительно выше, чем в других органах и тканях организма [9]. Показано, что σ_1 -рецепторы, локализованные на мембране эндоплазматического ретикулума, входят в состав так называемой «липидной везикулы» (lipid droplet), включающей в себя, помимо собственно σ_1 -рецептора, и IP₂-рецептор 3-го типа (IP₂R-3) и адаптерный белок анкирин-220 [11]. При взаимодействии σ_1 -рецептора с агонистом происходит активация IP3R, в результате чего сопряженные с ним кальциевые каналы эндоплазматического ретикулума открываются и ионы Са²⁺ начинают поступать в цитозоль клетки [11, 33]. Именно со способностью агонистов о,-рецепторов поддерживать кальциевый гомеостаз в клетке многие исследователи связывают их цитопротекторное действие [12, 23, 25].

Помимо этого, имеются данные о том, что комплекс σ_1 -рецептор — IP_2R-3 — анкирин-220 локализуется не только у кальциевых каналов эндоплазматического ретикулума, но и(или) на границе между эндоплазматическим ретикулумом и прилегающей к ней мембраной митохондрий [22, 24]. Этот участок эндоплазматического ретикулума получил название - митохондриясвязанный участок эндоплазматического ретикулума - МАМ [14]. Показано, что активированный о,-рецептор может выступать в роли шаперона ІР, R-3, расположенных в области МАМ [15, 29]. В этом случае ІР, R-3 оптимизирует поступление ионов Ca²⁺ в митохондрии, в результате чего активируются не только синтез макроергических фосфатов, но и внутриклеточные процессы, ответственные за выживаемость клетки [7, 20, 26, 32].

Таким образом, в контексте настоящего исследования можно полагать, что активированные афобазолом σ ,-рецепторы могут поддерживать кальцие-

вый гомеостаз кардиомиоцитов, оптимизировать процессы их энергообеспечения и выживаемости и тем самым улучшать функциональное состояние миокарда, что согласуется с гипотезой о том, что σ_1 -рецепторы можно рассматривать как оригинальный эволюционный «ремонтный» комплекс клетки [4].

Известно, что эндогенным агонистом σ_l -рецепторов, в частности, является дигидроэпиандостерон — DHEA [11, 16]. Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях прослежена обратно пропорциональная зависимость между уровнем DHEA и тяжестью XCH [8, 17, 19]. Показано, что длительная терапия эндогенным агонистом

σ₁-рецепторов DHEA в условиях XCH у крыс способствует не только восстановлению пула σ, -рецепторов в миокарде, но и улучшению функционального состояния ЛЖ [10]. Не менее важен и тот факт, что как показано в этом исследовании, длительное лечение DHEA животных с XCH препятствует прогрессированию у них гипертрофии сердечной мышцы. Эти данные хорошо коррелируют с результатами нашего исследования: при морфометрической оценке диаметра кардиомиоцитов, находящихся в зоне условноинтактного миокарда, показано, что несмотря на более высокую массу миокарда ЛЖ у животных, получавших агонист о,-рецепторов афобазол, диаметр кардиомиоцитов у них оказался статистически значимо (p<0,001) меньше, чем у контрольных животных с хронической ишемией миокарда - соответственно $11,42\pm0,15 \text{ и } 12,50\pm0,16 \text{ мкм (рис. 3)}.$

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что длительная терапия агонистом σ_1 -рецепторов афобазолом, начатая в подострый период ЭИМ, т.е. на начальном этапе формирования ХСН, не только способствует восстановлению функциональной активности сердечной мышцы и замедляет процессы постинфарктного ремоделирования, но и препятствует в этих условиях формированию гипертрофии миокарда.

ВЫВОДЫ

- 1. Терапия афобазолом, начатая в подострый период ИМ (суточная доза -10 мг/кг, внутрибрюшинно, с 15-го по 28-й день после воспроизведения ИМ), в значительной мере препятствует прогрессированию постишемического ремоделирования ЛЖ.
- 2. Введение афобазола по указанной выше схеме способствует восстановлению адаптационных способностей миокарда.

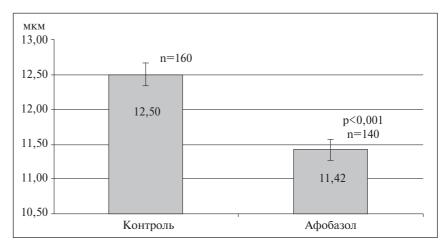


Рис. 3. Влияние афобазола на диаметр кардиомиоцитов ЛЖ у крыс. По оси ординат диаметр кардиомиоцитов, мкм. Указаны средняя арифметическая и ее стандартная ошибка; р— по отношению к контрольной группе крыс с ЭИМ

<u>ЛИТЕРА</u>ТУРА

- 1. Крыжановский С.А., Сорокина А.В., Столярук В.Н. и др. Изучение антиишемического действия «афобазола» в условиях экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2010; 150 (9): 284–7.
- 2. Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б. и др. К механизму противофибрилляторного действия афобазола // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2010; 149 (3): 290–3.
- 3. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Вититнова М.Б. и др. К механизму антиишемического действия афобазола: Инновации в современной фармакологии. Материалы IV съезда фармакологов М., Фолиум, 2012. 103 с.
- 4. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009; 72 (1): 3–11.
- Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Изучение противофибрилляторной активности афобазола у животных с интактным и денервированным миокардом // Вестн. РАМН. – 2010; 4: 45–8.
- Цорин И.Б., Палка И.П., Чичканов Г.Г. Особенности действия селективного анксиолитика афобазола на сердечнососудистую систему // Эксперим. и клин. фармакол. – 2009; 72 (1): 41–5.
- Anelli T., Bergamelli L., Margittai E. et al. Ero 1α regulates Ca(2+) fluxes at the endoplasmatic reticulum-mitochondria interface (MAM) // Antioxid. Redox. Signal. – 2012; 16 (10): 1077–87.
- Aragano M., Mastrocola R., Medana C. et al. Oxydative stress-dependent impairement of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes // Endocrinology. – 2006; 147 (12): 5967–74.
- Bhuiyan M., Fukunaga K. Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection // Expert Opin. Ther. Targets. – 2011; 15 (2): 145–55.
- 10. Bhuiyan M., Tagashira H., Shioda N., Fukunaga K. Targeting sigma-1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions // Expert Opin. Ther. Targets. 2010; 14 (10): 1009–22.

- Cobos E., Entrena J., Nieto F. et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands // Curr. Neuropharmacol. 2008; 6 (4): 344–66.
- 12. Cuevas J., Behensky A., Deng W. et al. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011; 339 (1): 152–60.
- Ehmke H. The sigma-1 receptor: a molecular chaperone for the heart and soul? // Cardiovasc. Res. – 2012: 93 (1): 6–7.
- Hayashi T. MAM: more than just a housekeeper. / T. Hayashi, R. Rizzuto, G. Hajnoczky, T.P. Su // Trends Cell. Biol. – 2009; 19 (2): 81–8
- 15. Hayashi T., Su T. Cholesterol at the endoplasmatic reticulum: roles of the sigma-1 receptor chaperone and implications thereof in human diseases // Subcell. Biochem. – 2010; 51: 381–98.
- 16. Hayashi T., Tsai S., Mori T. et al. Targeting liand-operated chaperone sigma-1 reeptors in the treatment of neuropsychiatric disorders // Expert Opin. Ther. Targets. – 2011; 15 (5): 557–77.
- Hsu H., Yen C., Chen C. et al. Low plasma DHEA-S increases mortality risk among male hemodialysis patients // Exp. Gerontol. – 2012; 47 (12): 950–7.
- 18. Ito K. Decreased brain sigma-1 receptor contributes to the relationship between heart failure and depression. / K. Ito, Y. Hirooka, R. Matsukawa (et al.) // Cardiovasc. Res. – 2012; 93 (1): 33–40.
- 19. Jankowska E., Drohomirecka A., Ponikowska B. et al. Differencies in circulating testosterone and dehydroeplandrosterone sulphate, and depression in men with systolic chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2010; 12 (9): 966–73.
- Joseph S., Hajnoczky G. IP3 receptors in cell survival and apoptosis: Ca2+ release and beyond //Apoptosis. – 2007; 12 (5): 951–68.
- 21. Kawaguchi A., Kishida A., Yamaoka T. Static cardiomyoplasty with synthetic elastic net supresses ventricular dilation and dysfunction after myocardial infarction in the rat: an acute study // J. Card. Surg. – 2005; 20 (6): 12–6.
- **22.** Kourrich S., Su T., Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and

- disease // Trends Neurosci. 2012; 35 (12): 762-71.
- 23. Mancuso R., Olivan S., Rando S. et al. Sigma-1R agonist improves motor function and motoneuron survival in ALS mice // Neurotherapeutics. – 2012; 9 (4): 814–26.
- 24. Marriott K., Prasad M., Thapliyal V. et al. σ-1 receptor at the mitochondrial-associated endoplasmatic reticulum membrane is responsible for mitochondrial metabolic regulation // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012; 34 3(3): 578–86.
- **25.** Maurice T., Su T. The pharmacology of sigma-1 receptors // Pharmacol. Ther. 2009; 142 (2): 195–206.
- 26. Roy S., Hajnoczky G. Calcium, mitochondria and apoptosis studies by fluorescence measurements // Methods. 2008; 46 (3): 213–23.
- Ruzicka M., Yuan B., Leenen F. Blockade of AT1 receptors and Na+/H+ exchanger and LV dysfunction after myocardial infarction in rats // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1999: 277: 610–6.
- 28. Selye A., Bajuaz E., Crasso S. et al. Simple technic for surgical occlusion of coronary vessels in the rat // Angiology. –1960; 11: 308–407
- Su T., Hayashi T., Maurice T. et al. The sigma-1 receptor chaperone as an interorganelle signaling modulator // Trends Pharmacol. Sci. – 2010; 31 (12): 557–66.
- 30. Tagashira H., Bhuiyan M., Shioda N. et al. Sigma1-receptor stimulation with fluvoxamine ameliorates aortic constriction-induced myocardial hypertrophy and dysfunction in mice // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2010; 299 (5): 1535–45.
- Tagashira H., Fukunaga K. Cardioprotective effect of fluvoxamine, sigma-1 receptor high affinity agonist // Yakugaku Zasshi. 2012; 132 (2): 167–72.
- Verfaillie T., Rubio N., Garg A. et al. PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress // Cell Death Differ. – 2012; 19 (11): 1880–91
- 33. Wu Z., Bowen W. Role sigma-1 receptor C-terminal segment in inositol 1,4,5-triphosphate receptor activation: constitutive enhancement of calcium signaling in MCF-7 tumor cells // J. Biol. Chem. – 2008; 283 (42): 28198–215.