

© Коллектив авторов, 2023

УДК 612.285.1

Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А., Середенин С.Б.

## Сравнительное изучение антиаритмической активности анксиолитиков – производных бензодиазепаина и бензимидазола на модели электрической фибрилляции желудочков сердца

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

**Цель исследования** – сравнительное изучение антиаритмической активности фабомотизола и производных бензодиазепаина (феназепам и диазепам) на модели электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс с интактным и денервированным миокардом.

**Методика.** В экспериментах на интактных крысах и крысах с денервированным миокардом в сравнительном аспекте изучена антиаритмическая активность анксиолитиков – производных бензодиазепаина (феназепам и диазепам) и бензимидазола (фабомотизола).

**Результаты.** Показано, что феназепам (1,0 мг/кг, в/в) и фабомотизол (7,5 мг/кг, в/в) у интактных животных, в отличие от диазепам (0,5 и 1,0 мг/кг в/в), статистически значимо ( $p=0,028$ ) повышают порог электрической фибрилляции желудочков сердца. У животных с денервированным миокардом только фабомотизол проявлял противофибрилляторную активность ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, анксиолитики фабомотизол и феназепам проявляют выраженную антиаритмическую активность, однако феназепам реализует свою антиаритмическую активность преимущественно на уровне ЦНС, а фабомотизол – на уровне кардиомиоцитов

**Ключевые слова:** порог электрической фибрилляции желудочков сердца; денервированный миокард; диазепам; феназепам; фабомотизол

**Для цитирования:** Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А., Середенин С.Б. Сравнительное изучение антиаритмической активности анксиолитиков – производных бензодиазепаина и бензимидазола на модели электрической фибрилляции желудочков сердца. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 52-57. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.52-57

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Крыжановский С.А., Середенин С.Б.; сбор и обработка материала – Вититнова М.Б., Столярук В.Н.; статистическая обработка материала – Цорин И.Б.; написание текста – Крыжановский С.А.; редактирование – Середенин С.Б. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Крыжановский Сергей Александрович, e-mail: SAK-538@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.11.2022

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Stolyaruck V.N., Vititnova M.B., Tsorin I.B., Kryzhanovsky S.A., Seredenin S.B.

### A comparative study of the antiarrhythmic activity of anxiolytics, benzodiazepine and benzimidazole derivatives, in a model of electrical ventricular fibrillation

Zakusov Institute of Pharmacology,  
Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russian Federation

**Aim.** To compare the antiarrhythmic activity of fabomotizole and benzodiazepine derivatives (phenazepam and diazepam) in electrical ventricular fibrillation modeled in rats with intact and denervated myocardium.

**Methods.** In experiments on intact rats and rats with denervated myocardium, the antiarrhythmic activity of the anxiolytics, benzodiazepine (phenazepam and diazepam) and benzimidazole (fabomotizole) derivatives, was compared.

**Results.** It was shown that phenazepam (1.0 mg/kg, i.v.) and fabomotizole (7.5 mg/kg, i.v.) administered to intact animals, in contrast to diazepam (0.5 and 1.0 mg/kg, i.v.), significantly ( $p=0.028$ ) increased the electrical ventricular fibrillation threshold. In animals with denervated myocardium, only fabomotizole showed an antifibrillatory activity ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** It can be assumed that phenazepam implements its antiarrhythmic activity mainly at the level of the central nervous system whereas fabomotizole produces it at the level of the myocardium.

**Keyword:** electrical ventricular fibrillation threshold of the heart; denervated myocardium; diazepam; phenazepam; fabomotizole

**For citation:** Stolyaruk V.N., Vititnova M.B., Tsorin I.B., Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B. Antiarrhythmic activity comparative study of benzodiazepine and benzimidazole derivatives anxiolytics on the model of electrical ventricular fibrillation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2): 52-57. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.52-57

**Author's contribution:** concept and design of the study – Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B.; collection and processing of material – Stolyaruk V.N., Vititnova M.B.; statistical processing – Tsorin I.B.; text writing – Kryzhanovskii S.A.; editing – Seredenin S.B. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** **Sergey A. Kryzhanovskii**, Doctor of Medical Sciences, Head of Laboratory of pharmacological screening, FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", e-mail: SAK-538@yandex.ru

**Information about the authors:**

Stolyaruk V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

Vititnova M.B., <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>

Tsorin I.B., <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

Kryzhanovskii S.A., <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

Seredenin S.B., <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29.11.2022

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

Урбанизация общества, наблюдаемая в последние десятилетия, сопровождается усилением психоэмоциональных и психотравмирующих воздействий на организм, что способствует значительному росту психосоматических заболеваний. Так, если в середине XX века подобные состояния диагностировались в 5-7% случаев, то к началу XXI века их количество существенно возросло и, по данным различных авторов, колеблется в пределах 20-57% [1-3]. В частности показано, что пациенты, страдающие тревожными или астенодепрессивными синдромами, в 6 раз чаще обращаются за кардиологической помощью [4]. Не менее важно и то, что у 80% больных ИБС диагностируется кардиофобический синдром [5]. Известно, что кардиофобические состояния отягощают прогноз и течение различных сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в клинических исследованиях была выявлена прямая зависимость между уровнем фобической тревоги и риском развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, нарушений сердечного ритма и/или внезапной коронарной смерти [6]. Помимо этого показано, что фобические состояния могут инициировать нарушения сердечного ритма даже в отсутствие клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы [7]. В клинике для лечения такого рода пациентов широко используются анксиолитики различного химического строения и механизма действия. Так, было показано, что анксиолитики бензодиазепи-

нового ряда достаточно эффективны при кардиофобиях [8-11]. Более того, согласно данным А.Б. Смуглевича и соавт., систематическая монотерапия анксиолитиками (бромазепам, диазепам, медазепам, оксазепам и хлордиазепоксид) восстанавливает нормальный сердечный ритм у 2/3 пациентов, страдающих фобиями [1]. Антиаритмические эффекты бензодиазепинов, в том числе феназепама, показаны и в экспериментальных исследованиях [12].

Механизм, лежащий в основе антиаритмического действия анксиолитиков бензодиазепинового ряда, до конца не ясен, однако можно полагать, что они могут усиливать тормозные тонические воздействия ГАМК-ергических нейронов, принимающих участие в регуляции функциональной активности дорсолатеральных областей продолговатого мозга, в частности центров, осуществляющих контроль за ритмической деятельностью сердца, поскольку известно, что подавление активности тормозных ГАМК-ергических нейронов, регулирующих вегетативные центры ЦНС, может инициировать развитие аритмий [13, 14]. Однако нельзя исключить того, что антиаритмические эффекты этой группы веществ опосредуются через их взаимодействие с периферическими безодиазепиновыми рецепторами, локализованными в кардиомиоцитах [15].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» был разработан и фармакологически изучен селектив-

ный анксиолитик фабототизол (афобазол), который обладает политаргетным механизмом действия, в частности он является агонистом  $\sigma_1$ -рецепторов [16]. В настоящее время  $\sigma_1$ -рецепторы рассматривают в качестве белков с шаперонными функциями, участвующими в механизмах цитопротекции [16]. Первоначально полагали, что  $\sigma_1$ -рецепторы локализируются преимущественно в цитозоле нейронов, однако позднее было показано, что они в большом количестве экспрессируются и в кардиомиоцитах [17]. С помощью метода patch clamp установлено, что в кардиомиоцитах и во внутрисердечных ганглиях вегетативной нервной системы агонисты  $\sigma_1$ -рецепторов блокируют быстрые потенциалзависимые  $\text{Na}^+$ -каналы, трансмембранные потенциалзависимые  $\text{K}^+$ -каналы и медленные  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа [18], что дает основания говорить о том, что они обладают свойствами антиаритмических лекарственных средств I, III и IV классов по классификации Vaughan Williams. Ранее нами было показано, что фабототизол (афобазол) эффективен на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях нарушений ритма сердца, уменьшает частоту возникновения фибрилляций желудочков сердца в условиях окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у кошек и крыс, увеличивает порог электрической фибрилляции желудочков (ПЭФЖ) у кошек [19].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение антиаритмической активности фабототизола и производных бензодиазепамина (феназепама и диазепама) на модели электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс с интактным и денервированным миокардом.

### Методика

**Животные.** Опыты проводили на белых беспородных крысах самцах массой 350–400 г, полученных из ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, установленными международными правилами (European Communities Council Directive of No-

vember 24, 1986 (86/609/ЕЕС), на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утвержденными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института.

Животных рандомизировали на 5 групп по 6 крыс в каждой: 1-я группа – крысы, которым в/в вводили фабототизол (7,5 мг/кг); 2-я группа – животные, которым в/в вводили феназепам (1,0 мг/кг); 3-я группа – крысы, которым в/в вводили диазепам (0,5 мг/кг); 4-я группа – животные, которым в/в вводили диазепам (1 мг/кг); 5-ая группа – крысы с денервированным сердцем, которым в/в вводили феназепам (1,0 мг/кг).

В исследовании использовали: субстанцию фабототизола дигидрохлорида (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»); раствор феназепама в ампулах по 1 мл (1 мг/мл, ОАО «Дальхимфарм»); раствор диазепама в ампулах по 2 мл (10 мг/2 мл, ВФЗ Польша).

**Определение порога электрической фибрилляции желудочков (ПЭФЖ).** Эксперименты проводили на наркотизированных крысах (уретан 1300 мг/кг, в/б) в условиях искусственного дыхания и открытой грудной клетки. В область средней трети передней поверхности сердца имплантировали 2 позолоченных электрода на расстоянии 5 мм друг от друга. ПЭФЖ определяли повторяющимся сканированием уязвимого периода серий из 20 прямоугольных импульсов постоянного тока увеличивающейся силы (длительность стимула 4 мс, частота 50 имп/с) до возникновения фибрилляции. Если фибрилляция через 60 с самостоятельно не купировалась, животных дефибриллировали разрядом электрического тока (1,5 кВ). За порог фибрилляции принимали минимальную силу тока, стабильно вызывающую фибрилляцию желудочков при повторной стимуляции. В работе использовали электростимулятор HSE Stimulator II (Hugo Sach Elektronik, Германия), дефибриллятор ДИ-03 (Россия). В течение всего эксперимента регистрировали ЭКГ (II стандартное отведение). В качестве регистратора использовали электрокардиограф ЭК4Т-02 (Россия). Визуальный контроль регистрируемых параметров в течение всего эксперимента производили при помощи 4-канального осциллографа фирмы Elema-Siemens (Швеция).

Исследуемые лекарственные средства (феназепам 1,0 мг/кг, диазепам 0,5 и 1,0 мг/кг, фабототизол 7,5 мг/кг) вводили в/в с постоянной скоростью и в постоянном объеме 0,9 % раствора хлорида натрия при помощи дозатора Syringe pump (Sage Instruments, Ита-

лия). Через 5, 10, 20, 30, 40 и 60 мин после введения исследуемых соединений повторно определяли ПЭФЖ.

Денервацию сердца у крыс осуществляли по методу [20]. Через 10-15 мин после разрушения спинного мозга и ваготомии повторно определяли порог электрической фибрилляции сердца, затем вводили изучаемый препарат и вновь определяли ПЭФЖ.

**Статистический анализ.** Так как распределение результатов измерения ПЭФЖ отличалось от нормального, то для сравнения 2 зависимых выборок использовали знаково-ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения 3 зависимых выборок (опыты с денервацией сердца) использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений по Фридману с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену-Кейлсу. Полученные результаты выражали в виде выборочных медиан и нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения результатов регистрации частоты сердечных сокращений использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Данные представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Во всех случаях критический уровень статистической значимости  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов экспериментов показал, что фабомотизол (7,5 мг/кг, в/в) значительно повышает ПЭФЖ. Так, если медиана исходного уровня ПЭФЖ составляла 3,5 (2,0÷4,0) мА, то после введения изучаемого препарата этот показатель у всех 6 животных был более 10,0 мА ( $p=0,028$ ). По своей активности на данной модели фабомотизол близок к антиаритмическим лекарственным средствам I класса по классификации Vaughan Williams (прокаинамиду – IA класс, лидокаину – IB класс) [21]. Результаты этой серии экспериментов хорошо коррелируют с данными, полученными нами ранее при изучении антифибрилляторной активности фабомотизола в опытах на кошках с интактным и денервированным миокардом [22].

При оценке противофибрилляторной активности феназепама (1 мг/кг, в/в) показано, что препарат, так же как и фабомотизол, во всех опытах ( $n=6$ ) статистически значимо ( $p=0,028$ ) повышает ПЭФЖ. Так, если медиана исходного уровня регистрируемого показателя составляла 2,5 (2,0÷4,0) мА, то феназепам во всех 6 случаях увеличивал ПЭФЖ более чем до 10 мА. Однако эффект феназепама отсрочен и реализуется через 20-30 мин после окончания введения препарата.

Если антиаритмическая активность феназепама показана как в экспериментальных [12], так и клинических исследованиях [1], то данные об антиаритми-

ческой активности диазепама крайне противоречивы. Так, с одной стороны, имеются сообщения о наличии у препарата антиаритмической, в частности противофибрилляторной активности, которая, по мнению авторов, обусловлена или центральными эффектами препарата [23, 24], или его способностью блокировать поступление ионов кальция в цитозоль кардиомиоцитов [25]. С другой стороны, имеются данные о том, что сам диазепам и/или компоненты его инъекционной формы обладают проаритмической активностью [26, 27], а также о том, что препарат не проявляет антиаритмической активности [28]. В экспериментах на крысах при изучении центральных эффектов препарата, как правило, он используется в диапазоне доз от 2,0 до 15,0 мг/кг. Вместе с тем показано, что диазепам уже в дозе 2,0 мг/кг при в/в введении крысам вызывает тахикардию [29]. Помимо этого, в экспериментах *in vitro* было продемонстрировано, что препарат даже в низкой концентрации обладает кардиодепрессивной активностью [30]. В немногочисленных исследованиях на крысах, посвященных изучению сердечно-сосудистых эффектов диазепама, препарат применяли преимущественно в диапазоне доз от 0,2 до 1,5 мг/кг [31-33]. Исходя из сказанного, мы в своих исследованиях оценивали антифибрилляторную активность диазепама в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг.

В отличие от фабомотизола и феназепама, диазепам на данной модели не проявлял антифибрилляторную активность. Препарат в дозах 0,5 мг/кг ( $n=6$ ) и 1,0 мг/кг ( $n=6$ ), введенный в/в, не только не увеличивал, но даже несколько уменьшал ПЭФЖ. Так, если исходный уровень ПЭФЖ был равен 2,0 (1,0÷3,0) мА, то диазепам в изученных дозах уменьшал этот показатель до 0,5 (0,5÷1,0) мА ( $p=0,043$ ).

Ранее мы показали, что фабомотизол увеличивает ПЭФЖ интактного и денервированного сердца животного с одинаковой интенсивностью. При этом его антиаритмическая активность обусловлена, в частности, сродством препарата к  $\sigma_1$ -рецепторам, локализованным в цитозоле кардиомиоцитов, так как галоперидол, являющийся неселективным антагонистом  $\sigma$ -рецепторов, блокировал противофибрилляторный эффект фабомотизола [34]. В связи с изложенным представляло несомненный интерес оценить вклад центральных и периферических механизмов в антиаритмическое действие феназепама, тем более что имеются литературные данные о том, что лиганды периферических бензодиазепиновых рецепторов (свойствами которых может обладать и феназепам), локализованных в сократительных кардиомиоцитах, проявляют антиаритмическую активность [15, 35].

В отдельной серии экспериментов ( $n=6$ ) оценивали антиаритмическую активность феназепама у крыс с денервированным миокардом. Согласно полученным данным, денервация сердца приводит к урежению частоты сердечных сокращений ( $c 420,6 \pm 18,6$  до  $302,4 \pm 21,6$  уд/мин;  $p=0,003$ ) и незначительному снижению величины ПЭФЖ, что, по всей видимости, связано с прекращением центральных тонических влияний на сердце. ПЭФЖ определяли через 30 мин после введения феназепама, исходя из того, что у интактных животных антифибрилляторное действие препарата реализуется через 20–30 мин после его введения. Было показано, что препарат, в отличие от фабомотизола, который увеличивал уровень ПЭФЖ до тех же величин, что и до денервации, не оказывает значимого влияния ( $p>0,05$ ) на уровень ПЭФЖ: уровень ПЭФЖ до денервации 2,0 ( $1,0 \div 4,0$  мА), уровень ПЭФЖ денервация + феназепам 3,0 ( $2,0 \div 4,0$  мА). Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что антиаритмическое действие феназепама реализуется преимущественно на уровне ЦНС.

Можно полагать, что феназепам или не взаимодействует, или имеет очень низкую аффинность к периферическим бензодиазепиновым рецепторам, локализованным в сократительных кардиомиоцитах. Это предположение подтверждают результаты исследования [12], в котором было показано, что у животных с экспериментальным инфарктом миокарда феназепам проявлял антиаритмическую активность, тогда как на изолированном сердце в условиях ишемии/реперфузии антиаритмическое действие препарата не реализовалось.

### Заключение

Таким образом, анксиолитики фабомотизол (7,5 мг/кг, в/в) и феназепам (1 мг/кг, в/в), в отличие от диазепама (0,5 и 1,0 мг/кг, в/в), на модели электрической фибрилляции сердца проявляют выраженную антиаритмическую активность, однако вклад центральных и периферических механизмов в их антиаритмическое действие различен – если феназепам реализует свою антиаритмическую активность преимущественно на уровне ЦНС, то фабомотизол – преимущественно на уровне кардиомиоцитов.

### Литература

(п.п. 2-6; 14; 15; 17; 20; 21; 23-30; 32; 33; 35 см. References)

1. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Психокardiология*. 2005. М.
7. Шпак Л.В., Кононова А.Г. Состояние гемодинамики, эмоциональные расстройства и отношение личности к болезни при

лечении нарушений сердечного ритма в амбулаторных условиях. *Кардиология*. 1999; 39(4): 33-7.

8. Сыркина Е.А. Нарушения ритма сердца у больных с нейроциркуляторной дистонией и их терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами. *Автореф. дис. канд. мед. наук*. М., 1989.
9. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н. Психосоматические расстройства. Концептуальные аспекты (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи). *Журн. неврол. и психиатр.* 1999; 4: 4-16.
10. Недоступ А.В., Федорова В.И., Казиханова А.А. Психовегетативные соотношения и их коррекция при вегетативной дисфункции синусового узла. *Клиническая медицина*. 2004; 82(10): 26-30.
11. Санькова Т.А., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. Сравнительный анализ симптоматики пароксизма мерцательной аритмии и панических атак. *Кардиология*. 2004; 44(6): 26-30.
12. Меерсон Ф.З., Абдикалиев Н.А., Пшенникова М.Г. Устранение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе под влиянием агониста бензодиазепиновых рецепторов. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 1989; 107(5): 518-20.
13. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Антиаритмические свойства ГАМК и активаторов ГАМК-ергической системы. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2002; 65(1): 77-80.
16. Середенин С.Б., Воронин М.В., Абрамова Е.В. Сигма-1 рецепторы – новая мишень фармакологической регуляции. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2017; 80(9): 9-19.
18. Середенин С.Б., Игнатов Ю.Д., Вислобоков А.И., Мельников К.Н., Яркова М.А. Влияние афобазола на трансмембранные ионные токи нейронов моллюска. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2005; 68(5): 3-6.
19. Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Середенин С.Б. Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика афобазола. *Терапевт.* 2012; (1): 32-40.
22. Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Изучение противofiбрилляторной активности афобазола у животных с интактным и денервированным миокардом. *Вестник российской АМН*. 2010; (4): 46-8.
31. Ковалев Г.В., Гурбанов К.Г., Тюренков И.Н. Влияние транквилизаторов на функцию миокарда при стрессовой травме. *Фармакол. и токсикол.* 1983; 46(3): 41-4.
34. Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Середенин С.Б. К механизму противofiбрилляторного действия афобазола. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2010; 149(3): 290-3.

### References

1. Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Psychocardiology. [Psikhokardiologiya]*. Medical Information Agency. Moscow; 2005.
2. Bankier B., Januzzi J.L., Littman A.B. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2004; 66: 645-50.
3. Ketterer M.W., Knysz W., Keteyian S.J., Schairer J., Jafri S., Alam M. et al. Cardiovascular symptoms in coronary-artery disease patients are strongly correlated with emotional distress. *Psychosomatics*. 2008; 49: 230-4.
4. Marciniak M., Lage M.J., Landbloom R.P., Dunayevich E., Bowman L. Medical and productivity costs of anxiety disorders: case control study. *Depress Anxiety*. 2004; 19(2): 112-20.

5. Nielsen O.W. Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1718-25.
6. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Davidson J.R.T., Babyak M.A., McCants C.B., Sketch M.H. Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2006; 68: 651-6.
7. Shpak L.V., Kononova A.G. The state of hemodynamics, emotional disorders and the attitude of the individual to the disease in the treatment of heart rhythm disorders in outpatient settings. *Cardiology.* 1999; 39(4): 33-7.
8. Syrkina E.A. *Heart rhythm disorders in patients with neurocirculatory dystonia and their therapy with benzodiazepine tranquilizers. [Narusheniya ritma serdtsa u bol'nykh s neyrosirkulyatornoy distoniyei i ikh terapiya benzodiazepinovymi trunkvilizatorami].* Abstract. dis. kand. med. sci. Moscow; 1989.
9. Smulevich A.B., Syrkin A.L., Kozyrev V.N. Psychosomatic disorders. Conceptual aspects (clinic, epidemiology, therapy, models of medical care). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 1999; 4: 4-16.
10. Nedostup A.V., Fedorova V.I., Kazikhanova A.A. Psychosomatic ratios and their correction in the autonomic dysfunction of the sinus node. *Klinicheskaya meditsina.* 2004; 82(10): 26-30.
11. Sankova T.A., Solovyova A.D., Alexander A.V. Comparative analysis of symptomatology of atrial fibrillation paroxysm and panic attacks. *Cardiology.* 2004; 44(6): 26-30.
12. Meerson F.Z., Abdikaliev N.A., Pshennikova M.G. Elimination of disorders of the electrical stability of the heart in experimental myocardial infarct and postinfarct cardiosclerosis under the influence of a benzodiazepine receptor agonist. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny.* 1989; 107(5): 518-20.
13. Tiurenkov I.N., Perfilova V.N. Anti-arrhythmic properties of gaba and gaba-ergic system activators. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2002; 65(1): 77-80.
14. Ginwalla M., Biblo L.A., Paydak H. Torsade de pointes following intravenous haloperidol administration in a patient with complete heart block. *WMJ.* 2009; 108(1): 48-50.
15. Li J., Xiao J., Liu Y., Zhang G., Zhang H., Liang D., et al. Mitochondrial benzodiazepine receptors mediate cardioprotection of estrogen against ischemic ventricular fibrillation. *Pharmacol. Res.* 2009; 60(1): 61-7.
16. Seredenin S.B., Voronin M.V., Abramova E.V. Sigma-1 receptors – a new target of pharmacological regulation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009; 72(1): 9-19.
17. Fontanilla D., Johannessen M., Hajipour A.R., Cozzi N.V., Jackson M.B., Ruoho A.E. The hallucinogen *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science.* 2009; 323: 934-7.
18. Seredenin S.B., Ignatov Yu.D., Vislobokov A.I., Mel'nikov K.N., Iarkova M.A. Effect of afobazole on transmembrane ion currents in mollusk neurons. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2005; 68(5): 3-6.
19. Kryzhanovskii S.A., Stoliaruk V.N., Vititnova M.B., Tsorin I.B., Seredenin S.B. Pleiotropic (cardiotropic) effects of the anxiolytic afobazole. *Terapevt.* 2012; 1: 32-40.
20. McEwen, J.E. Some technical aspects of pharmacology. *J. Sci. Technol.* 1965; 11(1): 13-8.
21. Vaughan Williams, E.M. Electrophysiological aspects of the action of antiarrhythmic drugs. *Proc. R. Soc. Med.* 1969; 62: 75-7.
22. Stoliaruk V.N., Vititnova M.B., Tsorin I.B., Kryzhanovskii S.A. Afobazol antifibrillation activity in animals with the intact and denervated myocardium. *Vestnik rossyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2010; (4): 46-8.
23. Gu X.Q., Xu N.S. Mechanism of depressing effect of diazepam on blood pressure and on ventricular extrasystoles induced by hypothalamic stimulation in the rabbit. *Sheng Li Xue Bao.* 1989; 41(1): 10-8.
24. Wang Y., Li D.X., Shen G.S. Inhibitory effects of gamma-aminobutyric acid and diazepam on ventricular arrhythmias induced by hypothalamic electric stimulation. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1989; 10(2): 147-50.
25. Hara Y., Kobayashi H., Ooshiro S., Futamura K., Nishino T., Chugun A. et al. Negative inotropic effect of diazepam in isolated guinea pig heart. *J. Vet. Med. Sci.* 2001; 63(2): 135-43.
26. Pinto J.M., Kirby D.A., Johnson D.A., Lown B. Diazepam administration prior to coronary artery occlusion increases latency to ventricular fibrillation. *Life Sci.* 1991; 49(8): 587-94.
27. Roelofse J.A., van der Bijl P. Cardiac dysrhythmias associated with intravenous lorazepam, diazepam, and midazolam during oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1994; 52(3): 247-50.
28. Dixon R.A., Edwards I.R., Pilcher J. Diazepam in immediate post-myocardial infarct period. A double-blind trial. *Br. H. J.* 1980; 43(5): 535-40.
29. Castro J.L., Ricci D., Taira C.A., Ramirez A. Central benzodiazepine involvement in clonidine cardiovascular actions. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77(11): 844-51.
30. Hernández J. The negative inotropic effect of diazepam in rat right ventricular strips. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; 43(12): 879-81.
31. Kovalev G.V., Gurbanov K.G., Tyurenkov I.N. Effect of tranquilizers on myocardial function in stress trauma. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1983; 46(3): 41-4.
32. Gregg R.V., Turner P.A., Denson D.D., Stuebing R.C., Sehlhorst C.S., Forsberg T. Does diazepam really reduce the cardiotoxic effects of intravenous bupivacaine? *Anesth. Anal.* 1988; 67(1): 9-14.
33. McDonough J.H.Jr., Jaax N.K., Crowley R.A., Mays M.Z., Modrow H.E. Atropine and/or diazepam, therapy protects against soman-induced neural and cardiac pathology. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1989; 13(2): 256-76.
34. Kryzhanovskiy S.A., Stolyaruck V.N., Vititnova M.B., Tsorin I.B., Seredenin S.B. On the mechanism of antifibrillatory effect of afobazole. *Farmakologiya i toksikologiya.* 2010; 149(3): 290-3.
35. Wang X., Huang Z.G., Dergacheva O., Bouairi E., Gorini C., Stephens C., et al. Ketamine inhibits inspiratory-evoked gamma-aminobutyric acid and glycine neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Anesthesiology.* 2005; 103(2): 353-9.

**Сведения об авторах:**

**Столярук Валерий Николаевич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаб. фармакологического скрининга;

**Вититнова Марина Борисовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаб. фармакологического скрининга;

**Цорин Иосиф Борисович**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. фармакологического скрининга;

**Крыжановский Сергей Александрович**, доктор мед. наук, зав. лаб. фармакологического скрининга, e-mail: SAK-538@yandex.ru;

**Середин С.Б.**, доктор мед. наук, акад. РАН, научный руководитель института.