

УДК 616.1-008.3-085-092.9:615.222.07

ББК 54.101+52.81

Б-74

Богус Саида Казбековна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городская больница №2 Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, т.: 79184686026, e-mail: Sayda_777@mail.ru;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 79284292122, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Духанин Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Национальный исследовательский медицинский университет" им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, т.: 89161117929, e-mail: das03@rambler.ru;

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Национальный исследовательский медицинский университет" им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, т.: 89166503149, e-mail: shiman@rsmu.ru.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ И АНТИАНГИНАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ, НА α_1 -, β_1 - И β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (рецензирована)

Изучено влияние производного индола SS-68, обладающего антиаритмической и антиангинальной активностью, пропранолола, амиодарона и дронедарона α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы в опытах *in vivo* и *in vitro*.

Установлено, что SS-68 оказывает α_1 - и β_1 -адреноблокирующее и β_2 -адреномиметическое действие в опытах на целостном организме и на изолированных кардиомиоцитах. По β_1 -адреноблокирующей активности могут быть расположены в следующий убывающий ряд: пропранолол > дронедарон > SS-68 > амиодарон.

Ключевые слова: производное индола SS-68, пропранолол, амиодарон, дронедарон, адренорецепторы.

Bogus Saida Kazbekovna, Candidate of Medicine, a cardiologist of Municipal budget health care institution city hospital № 2 of the Krasnodar Municipal Medical Diagnostic Association, tel.: 79184686026, e-mail: Sayda_777@mail.ru;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

Dukhanin Alexander Sergeevich, Doctor of Medicine, professor, professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology of the SBEI HPE "National Research Medical University" named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel: 89161117929, e-mail: das03@rambler.ru;

Shimanovsky Nikolai Lvovich, corresponding member of RAMS, MD, professor, head of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology of the SBEI HPE "National Research Medical University" named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel: 89166503149, e-mail: shiman@rsmu.ru.

EFFECT OF INDOLE DERIVATIVES SS-68 HAVING ANTIARRHYTHMIC AND ANTIANGINAL PROPERTIES ON α_1 -, β_1 -AND β_2 ADRENERGIC RECEPTORS (Reviewed)

The effect of indole derivatives SS-68, which has antiarrhythmic and antianginal activity, propranolol, amiodarone and dronedarone α_1 -, β_1 -and β_2 -adrenergic receptors in *in vivo* and *in vitro* tests has been studied.

It has been found that the SS-68 has α_1 -and β_1 -and β_2 -adrenoceptor blocking and adrenomimetic effect in experiments on the whole body and in isolated cardiomyocytes. By β_1 -adrenoblocking activities can be arranged in the following decreasing series: propranolol > dronedarone > SS-68 > amiodarone.

Keywords: indole derivative SS-68, propranolol, amiodarone, dronedarone, adrenoceptors.

Согласно ранее проведенных нами экспериментов показано, что производное индола с лабораторным шифром SS-68, синтез которого осуществлен в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), способно оказывать превентивное и купирующее действие при предсердных, желудочковых и смешанных формах нарушений ритма сердца (НРС), превосходя в той или иной степени в зависимости от модели аритмии лидокаин, аймалин, этагизин и амиодарон [1].

Кроме того, SS-68 обладает выраженной антиангинальной и антиишемической активностью, способно дозозависимо снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД).

Целью работы явилось изучение влияния SS-68 на α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы в опытах *in vivo* и *in vitro*.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

α -адреноблокирующую активность SS-68 изучали в опытах на наркотизированных (этаминал натрия 40-50 мг/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах по влиянию на прессорный эффект мезатона (0,1 мг/кг, внутривенно) [2]. β -Адреноблокирующую активность исследовали в аналогичных условиях, при этом определяли влияние внутривенного введения SS-68 на положительный хронотропный и депрессорный эффекты изопротеренола, или изадрина (1 мкг/кг, внутривенно). Регистрацию АД проводили с помощью системы PowerLab 8/35 (AD Instruments, Австралия). В ходе эксперимента, помимо записи мгновенных значений АД, автоматически регистрировали ЧСС.

Выделение кардиомиоцитов производили из левого желудочка сердца крыс по методу, описанному [3].

Стимуляцию β_1 -адренорецепторов кардиомиоцитов осуществляли добавлением к суспензии кардиомиоцитов 30 нМ изопротеренола. Определение содержания цАМФ в кардиомиоцитах проводили с использованием стандартных наборов фирмы "Amersham".

С целью сопоставления результатов исследования рассчитывали средние эффективные дозы (ED_{50}) и концентрации (IC_{50}) исследованных веществ [4].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при уровне значимости, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что SS-68 при внутривенном введении в дозе 1 и 2 мг/кг способно снижать (на 40-60%) прессорный эффект мезатона; ED_{50} исследуемого соединения составила 1,5 мг/кг. Следует отметить, что SS-68 в принятых условиях эксперимента уменьшает ЧСС (рис. 1).

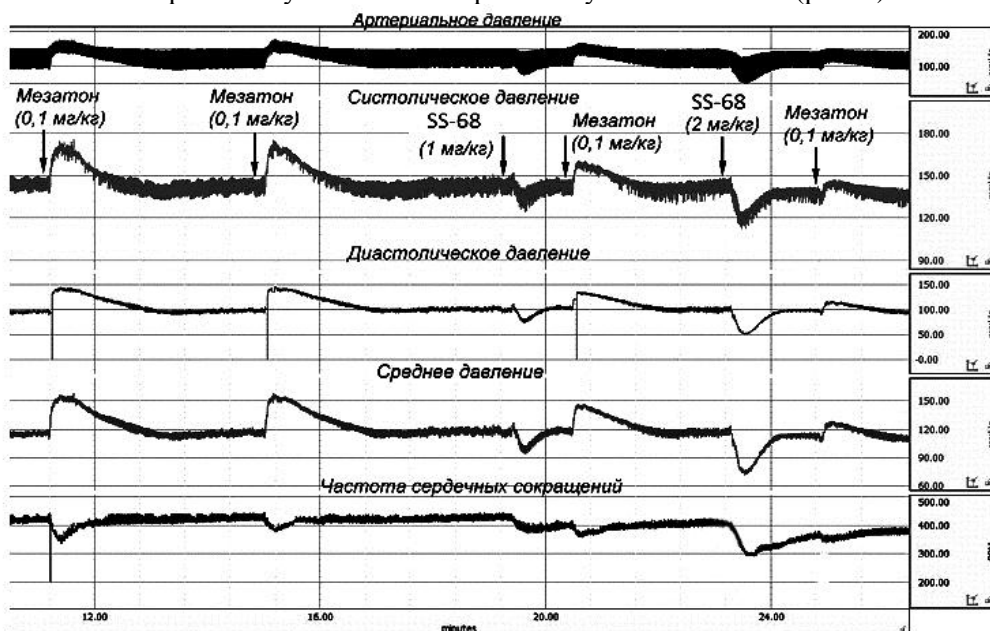


Рис. 1. Влияние соединения SS-68 (1 и 2 мг/кг) на прессорный эффект мезатона в опыте на крысе

Соединение SS-68 в дозах 2, 4 и 6 мг/кг вызывает угнетение положительного хронотропного эффекта изопротеренола на 15-20, 45-55 и 50-60% соответственно от первичного, увеличивает гипотензивную реакцию: по глубине – в 1,2-1,4, 1,6-1,8 и 2,0-2,2 раза, по длительности – в 2-3, 4-5 и 6-7 раза (рис. 2). При повышении дозы SS-68 до 8 мг/кг положительный хронотропный эффект не снижался ниже 60%, тогда как гипотензивная реакция резко увеличивалась. ED_{50} SS-68, вызывающие уменьшение тахикардии и увеличение депрессорного эффекта изопротеренола, составляют 3,0 и 3,5 мг/кг соответственно.

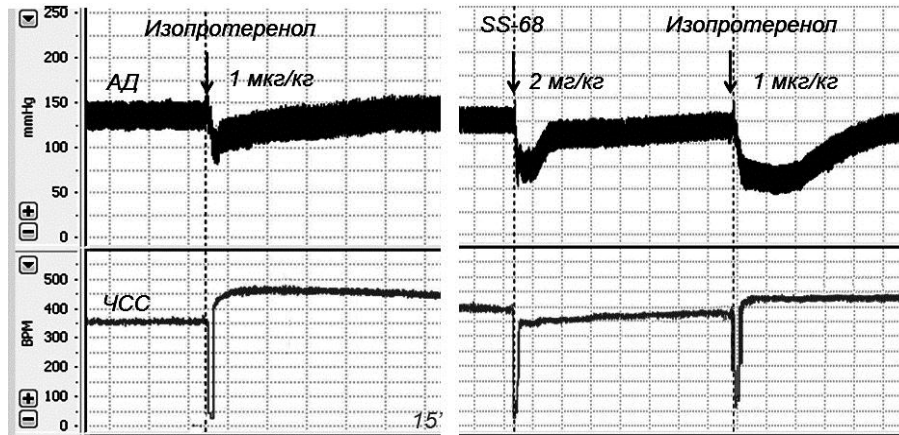


Рис. 2. Влияние SS-68 на β_1 - и β_2 -адренорецепторы в условиях положительного хронотропного и гипотензивного эффектов изопротеренола в опыте на крысе

Исходя из полученных данных, представляло интерес провести сравнительное исследование влияния SS-68, пропранолола, амиодарона и дронедарона на функциональную активность β_1 -адренорецепторов изолированных кардиомиоцитов.

Установлено, что IC_{50} для SS-68, амиодарона и дронедарона составляют $6,9 \pm 1,4$, $8,6 \pm 2,0$ и $1,7 \pm 0,3$ мкМ соответственно. Пропранолол вытеснял меченый лиганд в наномолярном диапазоне концентраций: $IC_{50} = 15,0 \pm 2,0$ нМ.

На рисунке 3 представлена зависимость специфического связывания 3H -пропранолола β -адренорецепторами плазматических мембран кардиомиоцитов в присутствии немеченых SS-68, пропранолола, амиодарона и дронедарона. На фоне действия избирательного лиганда β_1 -адренорецепторов изопротеренола (10 мкМ) пропранолол (30 мкМ), SS-68, амиодарон и дронедарон (последние три вещества в концентрации 50 мкМ) обладают способностью существенно подавлять цАМФ-ответ (рис. 4, 5).

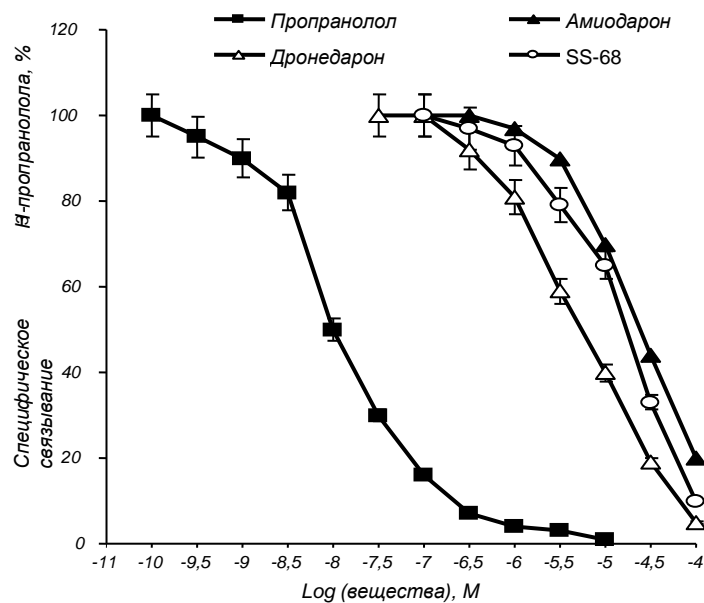


Рис. 3. Влияние соединения SS-68, пропранолола, амиодарона и дронедарона на специфическое связывание 3H -пропранолола плазматическими мембранами кардиомиоцитов

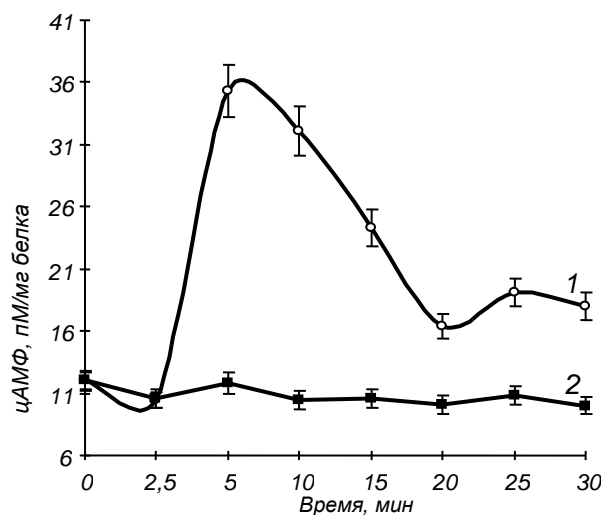


Рис. 4. Динамика изменения $[цАМФ]_{вн}$ под действием 10 мкМ изопроterenола в отсутствие (1) и в присутствии 30 мкМ пропранолола (2)

Таким образом, производное индола SS-68 при внутривенном введении крысам оказывает α_1 - и β_1 -адреноблокирующее и β_2 -адреномиметическое действие.

Соединение SS-68, пропранолол, амиодарон и дронедарон обладают способностью специфически связываться с β_1 -адренорецепторами изолированных кардиомиоцитов и подавлять рецепторопосредованное повышение уровня цАМФ в клетках. По β_1 -адреноблокирующей активности исследованные вещества могут быть расположены в следующий ряд: пропранолол > дронедарон > SS-68 > амиодарон.

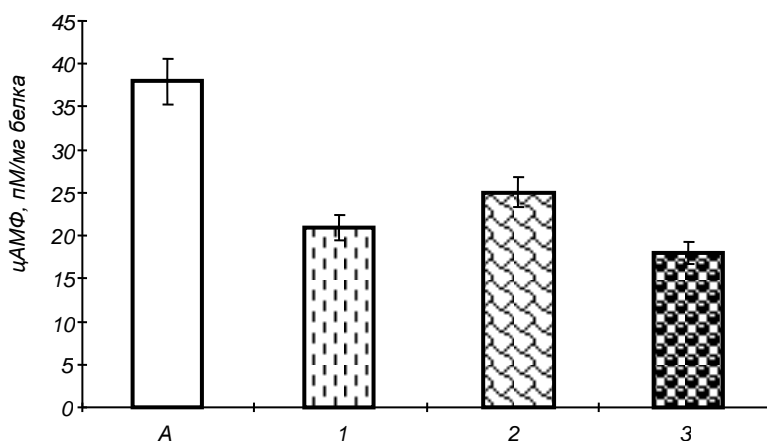


Рис. 5. Влияние соединения SS-68 50 мкМ (1), амиодарона 50 мкМ (2) и дронедарона 50 мкМ (3) на цАМФ-ответ, вызванный агонистом β_1 -адренорецепторов изопроterenолом (A)

Литература:

1. Антиаритмическая активность новых производных индола / С.К. Богус [и др.] // IV съезд фармакологов России "Инновации в современной фармакологии": материалы съезда, Казань, 18-21 сентября 2012 г. М.: Фолиум, 2012. С. 23.
2. Южаков С.Д., Соколов С.Д., Виноградова С.М. Поиски новых β -адреноблокаторов в ряду производных (3-амино-2-оксипропоксифеноксиметилизоксазола) // Фармакология и токсикология. 1988. Т. LI, №4. С. 47-52.
3. Khankoeva A.I., Dukhanin A.S., Galenko-Iaroshevskiy P.A. Determination of cardiomyocyte transmembrane potential with potential-sensitive fluorescent probes. // Biull. Eksp. Biol. Med. 1998. Nov. Vol. 126, №11. P. 594-597.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.

References:

1. Antiarrhythmic activity of new indole derivatives / Bogus S.K. [and oth.] // IV Congress of Pharmacologists of Rus-sia "Innovation in modern pharmacology": materials of the Congress, Kazan, 18-21 September 2012. M.: Folium, 2012. P. 23.

2. Yuzhakov S.D., Sokolov S.D., Vinogradova S.M. *The search for new β -blockers in the series of (3-amino-2-oxiproxi) fenoximethylisoxazole* // *Pharmacology and Toxicology*. 1988. T. LI. № 4. P. 47 - 52.

3. Khankoeva A.I., Dukhanin A.S., Galenko-Yaroshevskiy P.A. *Determination of cardiomyocyte transmembrane potential with potential-sensitive fluorescent probes* // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1998, Nov. Vol. 126, № 11. P. 594 - 597.

4. Belenky M.L. *Elements of quantitative assessment of a pharmacological effect*. L., 1963. 151 p.