

УДК 612.1+612.17]:615.22  
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](mailto: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](mailto:kybfarma@rambler.ru).

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 НА КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ,  
СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА И ОБЩУЮ ГЕМОДИНАМИКУ  
В УСЛОВИЯХ ИНТАКТНОГО МИОКАРДА**  
(рецензирована)

*Исследовано влияние производного индола SS-68 на коронарное кровообращение, сократительную активность сердца и общую гемодинамику в условиях интактного миокарда в опытах на крысах, кошках и собаках.*

*Установлено, что SS-68 дозозависимо повышает объемную скорость коронарного кровотока, создает в миокарде дополнительный кислородный резерв, снижает артериальное давление и, в меньшей мере, сократимость миокарда, урежает частоту сердечных сокращений.*

*Ключевые слова: производное индола SS-68, коронарное кровообращение, сократимость миокарда, общая гемодинамика, интактный миокард.*

**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](mailto: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](mailto:kybfarma@rambler.ru);

**EFFECT OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 ON THE CORONARY CIRCULATION,  
HEART CONTRACTILE ACTIVITY  
AND GENERAL HEMODYNAMICS IN INTACT MYOCARDIUM**  
(Reviewed)

*The effect of indole derivatives SS-68 on the coronary circulation, the contractile activity of the heart and systemic hemodynamic in the intact myocardium in rats, cats and dogs has been studied. It has been found that the SS-68 dose-dependently increases the volume rate of coronary blood flow, creates additional oxygen reserve in the myocardium, lowers blood pressure and, to a lesser extent, myocardial contractility, slows the heart rate.*

*Keywords: indole derivative SS-68, coronary blood flow, myocardial contractility, general hemodynamic, intact myocardium.*

В предыдущих наших исследованиях было показано, что SS-68 обладает выраженным антиаритмическим действием при нарушениях ритма сердца, индуцированных различными химическими веществами (аконитином, кальция хлоридом, бария хлоридом, цезия хлоридом, строфантином и адреналином), нарушениями коронарного кровообращения вследствие окклюзии передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и механическим повреждением синусового узла [1]. Кроме того, нами установлено, что SS-68 обладает  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адрено-блокирующей и  $\beta_2$ -адреномиметической активностью.

Целью работы явилось исследование влияния SS-68 на коронарное кровообращение, сердечную деятельность и общую гемодинамику в условиях интактного миокарда.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния SS-68 на объемную скорость коронарного кровотока (ОСКК) проводили в опытах на наркотизированных (этамилал-натрия 40-50 мг/кг, внутривенно) кошках обоего пола по методу, описанному Н.В. Кавериной [2]. Содержание оксигемоглобина в венозной коронарной крови (ОГвкк) и поглощение сердцем кислорода (ПСК) определяли фотометрически по артерио-венозной кислородной разнице с помощью оксигеографа типа 036М. При этом регистрировали артериальное давление (АД) в сонной артерии.

Исследование влияния внутрикортонарного введения SS-68 на фазовый кортонарный кровоток (ФКК) [кортонарный кровоток (КК) в конце диастолы (ККд), КК диастолический ударный (Кд уд.), КК диастолический минутный (ККд мин), КК за удар (КК уд), КК за минуту (КК мин), перфузионное давление в кортонарных сосудах в конце диастолы (ПДК кд), сопротивление кортонарных сосудов в конце диастолы (СКС кд), КК систолический ударный (ККс уд), перфузионное давление в кортонарных сосудах систолическое (ПДКСс), индекс КК (Ин КК) – ККд уд/ККс уд] изучали в экспериментах на собаках [3, 4], при этом регистрировали системное АД, реактивную гиперемия (РГ), продолжительностью 20 с [5], давление в левом желудочке сердца (ЛЖД), скорость его изменений ( $dp/dt+$  и  $dp/dt-$ ) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). О сократительной функции сердца судили по сдвигам максимальной скорости нарастания и снижения левожелудочкового давления (ЛЖД), индексу расслабления (ИнР) и Верагута (ИнВ), а также по ускорению, развиваемому миокардом [6-9].

Сократительную активность миокарда и фазовую структуру сердечного цикла исследовали в опытах на кошках по методу, описанному В.Л. Карпманом [6] и Ю.Р. Шейх-Заде [7]. При этом определяли длительность сердечного цикла (ДСЦ), фаз асинхронного (ДФАС) и изометрического сокращений (ДФИС), периодов напряжения (ДПН) и изгнания (ДПИ), диастолы (ДД) и интервалов P – Q и Q – T ЭКГ, ЛЖД,  $dp/dt+$  и ускорение, развиваемое миокардом (УРМ).

Изменения основных показателей деятельности сердца и гемодинамики определяли в экспериментах на наркотизированных уретаном (1300 мг/кг, внутривенно) белых беспородных крысах-самцах и кошках обоего пола массой 0,300-0,350 и 2,5 и 3,7 кг соответственно. При использовании крыс катетеризировали левую бедренную артерию для измерения системного АД. Через левую общую сонную артерию в полость левого желудочка сердца вводили ультразвуковой датчик. Правую бедренную вену катетеризировали для введения SS-68. Параллельно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении.

На основании анализа регистрируемых показателей рассчитывали следующие показатели гемодинамики и деятельности сердца: среднее артериальное давление (САД), ЧСС, ударный (УОК) и минутный объемы крови (МОК), сократимость миокарда ( $dp/dt+$ ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

При исследовании сердечной деятельности и общей гемодинамики в опытах на кошках, использовали метод термодиллюции [10]. В качестве показателей кардиогемодинамики были избраны МОК, УОК, дебит сердца (ДС), сердечный (СИ) и систолический индексы (СиИ), рабочий (РИЛЖ) и рабочий ударный индексы левого желудочка (РУИЛЖ), ОПСС, АД и ЧСС.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при уровне значимости, равном 0,05 [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что SS-68 (2 мг/кг, внутривенно) способно повышать ОСКК у кошек, увеличение которой на 3, 5, 15, 30 и 45 мин исследования по сравнению с фоном составляло  $21,3 \pm 0,3$ ,  $38,4 \pm 3,6$ ,  $46,2 \pm 2,1$ ,  $4,5 \pm 2,8$  и  $1,3 \pm 3,0\%$ , при этом АД снижалось до  $76,4 \pm 2,6$ ,  $78,6 \pm 3,2$ ,  $77,3 \pm 3,4$ ,  $78,2 \pm 3,6$  и  $79,6 \pm 4,1\%$  соответственно.

Под влиянием SS-68 наряду с отчетливым кортонарорасширяющим эффектом уменьшалась артерио-венозная разность по кислороду за счет увеличения по сравнению с исходными данными содержания оксигемоглобина венозной кортонарной крови (ОГвкк), которое на 3, 5, 15, 30 и 45 мин эксперимента оказалось равным  $6,8 \pm 1,3$ ,  $12,4 \pm 1,7$ ,  $15,2 \pm 1,9$ ,  $3,8 \pm 1,1$  и  $3,2 \pm 1,1\%$  соответственно. Данные расчета потребления сердцем кислорода (ПСК) выявили, что этот показатель в отмеченные временные интервалы увеличился на  $7,6 \pm 1,5$ ,  $16,2 \pm 3,4$ ,  $23,5 \pm 6,4$ ,  $2,2 \pm 0,9$  и  $1,9 \pm 1,1\%$  соответственно. Однако, как следует из полученных данных, ПСК значительно ниже, чем увеличение ОСКК. Следует отметить, что длительность увеличения ОСКК (30 мин) равна длительности изменений ОГвкк (30 мин), а продолжительность увеличения ПСК (27 мин) была несколько меньше. Последнее связано с тем, что в отдельных опытах (в 2-х из 5-ти) возрастание

ОСКК не сопровождалось существенным повышением ПСК.

Для определения непосредственного действия SS-68 на коронарные сосуды было проведено исследование влияния его на ФКК при внутрикоронарном (0,05 мг) введении собакам.

Выявлено, что SS-68 в принятых условиях эксперимента вызывало максимальное повышение ККкд, ККд уд, ККуд и ККс уд на 125,6, 118,4, 111,7 и 163,6% соответственно. При этом расширительный резерв коронарных сосудов по сравнению с таковым при РГ оказался равным для ККкд, ККд уд, ККуд и ККс уд 52,8, 73,7, 70,0 и 63,6%; ККд мин, ПДКСкд, СКСкд, ПДКСс, ИнКК и ДП – существенно не изменялись. Следует отметить, что АД, ЛЖД, ЧСС,  $dp/dt+$ ,  $dp/dt-$ , ИнВ, ИнР и УРМ проявляли тенденцию к снижению.

При исследовании влияния SS-68 на сократительную активность миокарда и фазовую структуру сердечного цикла у кошек установлено, что оно при внутривенном введении в дозе 2 мг/кг оказывает статистически достоверное повышение ДСЦ (на 12,6, 13,7, 11,5 и 10,0% к 5, 10, 15 и 30-й мин. соответственно), ДФИС (на 15,7% к 5-й мин.), ДПН (на 16,8% к 5-й мин.), ДПИ (на 10,9 и 9,7% к 5 и 15-й мин. соответственно), ДС (на 13,5, 11,3, 8,5 и 8,2% к 5, 10, 15 и 30-й мин. соответственно) и снижение ЛЖД (на 27,6 и 28,0% к 5 и 10-й мин. соответственно),  $dp/dt+$  (на 34,9% к 5-й мин.), УРМ (на 44,3, 33,2, 24,6, 21,7 и 15,7% к 5, 10, 15, 30 и 60-й мин. соответственно); ДФАС, ДД, интервалы P-Q и Q-T ЭКГ проявляли тенденцию к увеличению.

Изучение влияния SS-68 на основные показатели деятельности сердца и гемодинамики показало, что при внутривенном введении крысам в дозе 2 мг/кг оно вызывает статистически достоверное снижение МОК и  $dP/dt+$  (на 21,4 и 21,9% соответственно к 5-й мин. опыта), а также ЧСС (на 4,3 и 2,7% к 5 и 15-й мин. соответственно). САД претерпевало тенденцию к снижению, а ОПСС значительно повышалось (на 8,3%) к 5 и 60-й мин. исследования, в остальные временные интервалы (к 15, 30 и 90-й мин.) практически (по сравнению с фоном) не изменялось.

Использование SS-68 в дозе 2,5 мг/кг приводило к статистически достоверному снижению МОК (на 29,2, 29,2, 23,6 и 19,4% к 5, 15, 30 и 60-й мин. соответственно), УОК (на 15,4, 16,8 и 12,8% к 5, 15 и 30 мин. соответственно),  $dP/dt+$  (на 23,5, 21,7, 19,0, 17,7 и 15,6% к 5, 15, 30, 60 и 90-й мин. соответственно), САД (на 31,7, 22,0, 15,4 и 12,1% к 5, 15, 30 и 60 мин. соответственно) и ЧСС (на 16,3, 14,9, 12,6, 11,4 и 10,7% к 5, 15, 30, 60 и 90 мин. соответственно); при этом ОПСС повышалось (на 10% во все временные интервалы исследования), однако эти изменения оказались незначимыми.

С увеличением дозы SS-68 до 5 мг/кг отмечалось во все временные интервалы исследования (5, 15, 30, 60 и 90 мин.) достоверное снижение МОК (на 56,9, 52,3, 47,7, 36,9 и 40,0%), УОК (на 30,4, 29,0, 24,6, 22,5 и 23,9%),  $dP/dt+$  (на 29,0, 25,5, 27,9, 23,4 и 25,1%), САД (на 36,7, 30,6, 28,6, 23,5 и 20,4%) и ЧСС (на 37,8, 34,0, 17,6, 19,7 и 21,2%); ОПСС статистически значимо повышалось (на 50,0, 50,0, 33,3, 25,0 и 33,3%).

В экспериментах на кошках SS-68 при внутривенном введении в дозе 2 мг/кг вызывало статистически достоверное снижение на 21,9 и 19,8% (к 5 и 10-й мин.); 26,1 и 23,9% (к 5 и 10-й мин.); 22,1, 20,5 и 16,5% (к 5, 10 и 15-й мин.); 35,3 и 30,5% (к 5 и 10-й мин.); 18,1% (к 5-й мин.) МОК, ДС, СИ, РИЛЖ и ЧСС соответственно. Остальные показатели – УОК, СиИ, РУИЛЖ и САД – проявляли тенденцию к снижению. Исключение составляло ОПСС, которое несколько повышалось, однако эти изменения были статистически незначимыми.

Таким образом, соединение SS-68 в опытах на кошках повышает ОСКК и снижает АД. Под влиянием SS-68 складываются благоприятные условия, при которых доставка к миокарду кислорода превышает его потребление, то есть создается дополнительный кислородный резерв.

Внутрикоронарное введение SS-68 повышает КК как диастолический (в конце диастолы), так и систолический. Сократительную способность миокарда несколько (тенденция) снижает.

При внутривенном введении SS-68 кошкам ритм сердечных сокращений урежается, незначительно уменьшается скорость распространения возбуждения в сердце и снижается сократимость миокарда, увеличивается рефрактерный период, то есть SS-68 в первые 5-30 мин. после инъекции оказывает на ряд показателей сократимости миокарда и фазовой структуры сердечного цикла в той или иной мере угнетающее действие, которое сменяется их восстановлением.

Соединение SS-68 при внутривенном введении крысам вызывает дозозависимое снижение МОК, УОК,  $dP/dt+$ , САД, ЧСС и повышение ОПСС.

Пороговой (минимальной) дозой SS-68, оказывающей влияние на показатели деятельности сердца и гемодинамики (МОК,  $dP/dt+$  и ЧСС), является 0,5 мг/кг, оптимальной (средней) – 2,0-2,5 мг/кг, максимальной – 5 мг/кг.

В опытах на кошках SS-68 вызывает статистически значимое снижение МОК, ДС, СИ,

РИЛЖ и ЧСС, не оказывает существенного влияния на УОК, СиИ, РУИЛЖ, САД и ОПС, хотя первые четыре показателя проявляют тенденцию к снижению, а последний – к повышению.

#### **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. Каверина Н.В. Фармакология коронарного кровообращения. М.: Медгиз, 1963. 283 с.
3. Трубецкой А.В. Кровоснабжение миокарда // Физиология кровообращения / под ред. Б.И. Ткаченко. Л.: Наука, 1984. С. 382-406.
4. Покровский М.В. Влияние лития оксибутирата на коронарное кровообращение в условиях ишемизированного миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 18 с.
5. Хомазюк А.И. Патофизиология коронарного кровообращения. Киев: Здоров'я, 1985. 280 с.
6. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. М.: Медицина, 1965. 273 с.
7. Шейх-Заде Ю.Р. Ускорение, развиваемое миокардом, как критерий его сократимости // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1985. Т. 99, №5. С. 517-519.
8. Константинов Б.А., Сандриков В.А., Яковлев В.Ф. Оценка производительности и анализ поцикловой работы сердца в клинической практике. Л.: Наука, 1986. 140 с.
9. Орлов Л.Л., Шилов А.М., Ройтберг Г.Е. Сократительная функция и ишемия миокарда. М.: Наука, 1987. 248 с.
10. Гуревич М.И., Бернштейн С.А., Голов Д.А. Определение сердечного выброса методом термодилуции // Физиологический журнал СССР. 1967. Т. 53, №3. С. 350-354.
11. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.

#### **References:**

1. *Antiarrhythmic activity of new indole derivatives / Bogus S.K. // IV Congress of Pharmacologists of Russia "Innovations in modern pharmacology: materials of the Congress, Kazan, 18 - 21 September 2012. M.: Folium, 2012. P. 23.*
2. *Kaverina N.V. Pharmacology of the coronary circulation. M.: Medgiz, 1963. 283 p.*
3. *Troubetskoy A.V. Myocardial blood supply // Physiology of blood circulation / Ed. B.I. Tkachenko. L.: Nauka, 1984. P. 382 - 406.*
4. *Pokrovskii M.V. Effect of lithium hydroxybutyrate on coronary blood flow in ischemic myocardium: abstr. dis. ... Cand. of Med. M., 1986. 18 p.*
5. *Khomazyuk A.I. Pathophysiology of coronary circulation. Kiev: Health, 1985. 280 p.*
6. *Karpman V.L. Phase analysis of the heart. M.: Medicine, 1965. 273 p.*
7. *Sheikh-Zade Y.R. Acceleration, developed by myocardium as the criterion of its contraction // Bull. Exper. biol. and med. 1985. V.99. № 5. P. 517 - 519.*
8. *Konstantinov B.A., Sandrikov V.A., Yakovlev V.F. Performance evaluation and analysis of cyclic work of the heart in clinical practice. L.: Nauka, 1986. 140 p.*
9. *Orlov L.L., Shilov A.M., Roitberg G.E. Contractile function and myocardial ischemia. M.: Nauka, 1987. 248 p.*
10. *Gurevich M.I., Bernstein S.A., Golov D.A. Determination of cardiac output by thermodilution // Physiol. Journal of the USSR. 1967. V. 53. № 3. P. 350 - 354.*
11. *Belenky M.L. Elements of quantitative estimation of pharmacological effect. L., 1963. 151p.*