

УДК 616.12-008.318-085-092.9:615.222.07  
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](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);

**Суздалев Константин Филиппович**, кандидат химических наук, доцент кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Южный федеральный университет", т.: 79188567100, e-mail: [konsuz@gmail.com](mailto:konsuz@gmail.com).

### **АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 В УСЛОВИЯХ ХЛОРИДБАРИЕВОЙ И ХЛОРИДЦЕЗИЕВОЙ МОДЕЛЕЙ АРИТМИЙ** (рецензирована)

*Изучено влияния производного индола SS-68 на нарушения ритма сердца, вызванные бария и цезия хлоридом, в сравнении с амиодароном и хинидином.*

*Показано, что, SS-68 по антиаритмической активности и широте терапевтического действия при хлоридбариевой аритмии значительно превосходит амиодарон и хинидин. В условиях хлоридцезиевой аритмии более значимо, чем амиодарон.*

*Ключевые слова: производное индола SS-68, амиодарон, хинидин, аритмии, вызванные бария и цезия хлоридом.*

***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);*

***Suzdalev Konstantin Filippovich**, Candidate of Chemistry, associate professor of the Department of Chemistry of Natural and Macromolecular Compounds of the Chemistry Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Southern Federal University," tel.: 79188567100, e-mail: [konsuz@gmail.com](mailto:konsuz@gmail.com).*

### **ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 IN BARIUM CHLORIDE AND CESIUM CHLORIDE ARRHYTHMIA MODELS** (Reviewed)

*The effects of indole derivatives SS-68 on cardiac arrhythmias caused by barium and cesium chloride compared with amiodarone and quinidine have been studied. It is shown that, SS-68 to antiarrhythmic activity and breadth of therapeutic action in brillation significantly exceeds amiodarone and quinidine.*

*Keywords: indole derivative SS-68, amiodarone, quinidine, arrhythmias caused by barium and cesium chloride.*

При исследовании антиаритмических (на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях аритмий) и антиангинальных свойств соединения SS-68 нами было установлено, что по активности в отмеченных направлениях это вещество превосходит или сопоставимо с амиодароном. Последний, как известно, реализует свое фармакотерапевтическое действие преимущественно за счет блокады калиевых ионных токов кардиомиоцитов [1]. Поскольку нарушения ритма сердца (НРС), вызванные бария и цезия хлоридом, обусловлены их способностью влиять на калиевую проводимость [2], на этих моделях НРС наиболее эффективны антиаритмики III класса согласно классификации Vaughan-Williams [3].

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес исследовать возможное антиаритмическое действие SS-68 в условиях хлоридбариевой и хлоридцезиевой модели аритмий.

Целью работы явилось изучение влияния SS-68 на НРС, индуцированные бария и цезия хлоридом, в сравнении с амиодароном и хинидином.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Хлоридбариевую аритмию воспроизводили в опытах на бодрствующих кроликах породы шиншилла массой 2,5-3,0 кг, в краевую вену уха животных вводили с помощью капельницы 2% раствор бария хлорида (2,5-3,5 мг/кг) до появления многофокальной аритмии, определяемой на ЭКГ во II стандартном отведении [2]. Затем животным внутривенно (в/в) вводили исследуемое соединение и референтные препараты в возрастающих дозах. При этом регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. В случаях наличия антиаритмического эффекта определяли средние эффективные дозы ( $ЭД_{50}$ ) и терапевтические индексы (широту терапевтического действия), представляющие собой отношение средней летальной дозы ( $ЛД_{50}$ ) к  $ЭД_{50}$ .

Хлоридцезиевую аритмию вызывали в экспериментах на наркотизированных (уретан 1,0-1,3 г/кг внутрибрюшинно) нелинейных крысах-самцах массой 180-210 г [2]. Перед началом опыта у животных регистрировали ЭКГ (II стандартное отведение, продолжительность записи 30 с). Затем подбирали дозу цезия хлорида, которая во всех экспериментах вызывала желудочковые НРС, в том числе тахикардию типа "пируэт". Аритмогенная доза цезия хлорида колебалась в пределах от 1 до 5 мМ/кг, в среднем 3 мМ/кг, что равно 504 мг/кг. Изучаемые вещества вводили животным в/в через 5-7 мин. после развития НРС. При наличии антиаритмического действия веществ определяли их  $ЭД_{50}$  и терапевтические индексы, которые подвергались последующему сопоставлению.

Статистическую обработку результатов исследований проводили по М.Л. Беленькому [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что в условиях хлоридбариевых НРС соединение SS-68 проявляет весьма выраженное антиаритмическое действие. Так, при сопоставлении  $ЭД_{50}$  и терапевтических индексов SS-68, амиодарона и хинидина оказалось, что исследуемое вещество в 50,0 и 1,6, 84,4 и 8,4 раза соответственно превосходит референтные препараты (табл. 1).

Таблица 1 - Сравнительная активность SS-68, хинидина и амиодарона при купировании хлоридбариевой аритмии в опытах на бодрствующих кроликах

Вещество	Антиаритмическая активность		Острая токсичность для крыс при в/в введении <sup>1</sup>		Антиаритмический индекс	
	$ЭД_{50}$ , мг/кг	относительная <sup>2</sup>	$ЛД_{50}$ , мг/кг	относительная <sup>2</sup>	абсолютный	относительный <sup>2</sup>
SS-68	0,09 [25]	<u>50,0</u>	53,6 [30]	<u>3,22</u>	59,6	<u>1,56</u>
	(0,08 ÷ 0,11)	84,4	(51,4 ÷ 55,8)	1,01		8,39
Хинидин	7,6 <sup>3</sup>	<u>0,59</u>	54,2 <sup>4</sup>	<u>3,18</u>	7,1	<u>0,19</u>
	(6,0 ÷ 9,5)	1,0		1,0		1,0
Амиодарон	4,5 [20]	<u>1,0</u>	172,4 [30]	<u>1,0</u>	38,3	<u>1,0</u>
	(3,6 ÷ 5,4)	0,0066	(166,4 ÷ 178,6)	0,31		5,39

<sup>1</sup> Соединение SS-68 и амиодарон в 0,5% растворе.

<sup>2</sup> В числителе – относительно амиодарона, в знаменателе – хинидина.

<sup>3</sup> Оноприев В.В. [5].

<sup>4</sup> Галенко-Ярошевский П.А., Тихонов А.В. [6].

**Примечание.** Здесь и в таблице 2 в скобках: круглых – доверительные границы при  $p = 0,05$ , квадратных – количество животных.

В условиях хлоридцезиевой модели аритмии SS-68 также проявляло существенное антиаритмическое действие. Сопоставление  $ЭД_{50}$  и терапевтических индексов SS-68 и амиодарона показало, что исследуемое соединение по этим показателям соответственно в 3,6 и 1,1 раза более значимо, чем препарат сравнения (табл. 2).

Таблица 2 - Сравнительная активность соединения SS-68 и амиодарона, при купировании хлоридцезиевой аритмии в опытах на наркотизированных крысах

Вещество	Антиаритмическая активность		Острая токсичность для крыс при в/в введении		Антиаритмический индекс	
	$ЭД_{50}$ , мг/кг	относительная	$ЛД_{50}$ , мг/кг	относительная	абсолютный	относительный
SS-68	2,1 [35]	3,62	53,6 [30]	3,22	25,5	1,12
	(1,7 ÷ 2,4)		(51,4 ÷ 55,8)			
Амиодарон	7,6 [30]	1,0	172,4 [30]	1,0	22,7	1,0
	(6,4 ÷ 9,1)		(166,4 ÷ 187,6)			

Таким образом, SS-68 по антиаритмической активности и широте терапевтического действия при хлоридбариевой аритмии (в опытах на кроликах) значительно превосходит

амиодарон и хинидин, а в условиях хлоридцезиевой (в экспериментах на крысах) – более значимо, чем амиодарон.

Механизм антиаритмического действия SS-68 может быть обусловлен блокирующим влиянием его на калиевые ионные токи кардиомиоцитов. Соединение SS-68 может быть отнесено к антиаритмикам III класса.

#### ***Литература:***

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. 1216 с.
2. Антиаритмические средства: фармакотерапевтические аспекты, методы поиска и доклинического изучения / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.]. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 431 с.
3. Vaughan-Williams E.M. Classification of antiarrhythmic drugs // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Suppl. 2. P. SI-S7.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.
5. Оноприев В.В. Антиаритмические свойства некоторых производных пиперидина, пиридина и ГОМК: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1994. 23 с.
6. Галенко-Ярошевский П.А., Тихонов А.В. Сравнительная характеристика активности препаратов лития и антиаритмических средств при строфантиновой, хлоридбариевой аритмиях в эксперименте // Фармакология и токсикология. 1985. №5. С. 48-50.

#### ***References:***

1. Mashkovsky M.D. Medicines. 16 ed., rev. and add. M.: The New Wave: Publisher Umerenkov, 2010. 1216 p.
2. Antiarrhythmic drugs: pharmacological aspects, methods of search and pre-clinical study / Galenko-Yaroshevsky P.A. Krasnodar: Education-South, 2012. 431 p.
3. Vaughan-Williams EM Classification of antiarrhythmic drugs // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Suppl. 2. P. SI S7.
4. Belenky M.L. Elements of quantitative estimation of pharmacological effect. L., 1963. 151p.
5. Onopriev V.V. Antiarrhythmic properties of some derivatives of piperidine, pyridine and GHB: abstr. dis. ... Cand. of Med. Rostov-on /D, 1994. 23 p.
6. Galenko-Yaroshevsky P.A., Tikhonov A.V. Comparative characteristics of the activity of lithium preparations, and antiarrhythmic remedies in when strophanthine and chloride barium arrhythmias in the experiment // Pharmacology and Toxicology. 1985. № 5. P. 48 50.