

УДК 616.12-092.9:615.22
ББК 54.10
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;

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.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ И ПРЕДСЕРДНЫХ ФОРМАХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА (рецензирована)

Изучено антиаритмическое и антифибрилляторное действие производного индола SS-68 при аритмиях, вызванных инфарктом миокарда, повреждением синусового узла, нарушением микроциркуляции и электростимуляцией миокарда.

Показано, что SS-68 проявляет выраженное антиаритмическое и антифибрилляторное действие при экспериментальном инфаркте миокарда, повреждении синусового узла, нарушениях микроциркуляции и возбудимости миокарда.

Ключевые слова: производное индола SS-68, амиодарон, хинидин, лидокаин, этмозин, этацизин, аритмии, вызванные инфарктом миокарда, повреждением синусового узла, нарушениями микроциркуляции и возбудимости миокарда.

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;

Suzdalev Konstantine 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.

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 IN VENTRICULAR AND ATRIAL FORMS OF HEART RHYTHM DISORDERS (Reviewed)

Antiarrhythmic and antifibrillatory effect of indole derivative SS-68 in adults, caused by myocardial infarction, damage to the sinus node, microcirculation disorders and electrical stimulation of myocardium have been studied. It has been shown that SS-68 shows clear antiarrhythmic and antifibrillatory action in experimental myocardial infarction, sinus damage, disturbances of microcirculation and myocardial excitability.

Keywords: indole derivative SS-68, amiodarone, quinidine, lidocaine, etmozine, etacizine, arrhythmias caused by myocardial infarction, sinus damage, microcirculation disorders and myocardial excitability.

Ранее проведенные нами исследования показали, что соединение SS-68 способно проявлять выраженную антиаритмическую активность при нарушениях ритма сердца (НРС), вызываемых аконитином, кальция хлоридом, бария хлоридом, цезия хлоридом, адреналином и строфантином [1].

Исходя из этого, представляло интерес изучить возможное антиаритмическое действие SS-

68 в условиях желудочковых [в поздней стадии инфаркта миокарда (ИМ)], ранних окклюзионных, реперфузионных и предсердных НРС, а также влияние его на фибрилляцию желудочков сердца при его электростимуляции.

Целью работы явилось изучение антиаритмического и антифибрилляторного действия SS-68 при НРС, вызванных ИМ, повреждением синусового узла, нарушением микроциркуляции и электростимуляцией миокарда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Желудочковые НРС (в поздней стадии ИМ) воспроизводили в экспериментах на наркотизированных (этамилал натрия 40 мг/кг внутривенно) собаках путем двухступенной перевязки передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМВЛКА) на расстоянии 1,5-2 см от ее начала [2-5].

Через 24 ч после вышеописанной подготовки животных электрокардиографически определяли процент эктопических сокращений желудочков (ЭСЖ) по отношению к общей частоте сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин. Проводили две серии опытов. В первой – определяли пороговые антиаритмические дозы исследуемого вещества и референтного препарата – лидокаина¹. При этом учитывали время достижения максимального антиаритмического действия и время уменьшения его на 50% после внутривенного введения исследуемого вещества и референтного препарата. Первоначально изучаемое соединение и препарат сравнения вводили в минимальных дозах. В случаях отсутствия антиаритмического действия избранных доз веществ увеличивали их в 2 раза до тех пор, пока не были определены их минимальные (пороговые) дозы, вызывающие снижение ЭСЖ более чем на 50%. Одноминутные ЭКГ-записи осуществляли с интервалом 2 (до 10 мин. после введения вещества) и 5 мин. в течение 70 мин. Во второй серии – исследовали пороговые и изотоксические дозы изучаемого вещества и референтного препарата. При этом ЧСС и ЭСЖ (в %) учитывали до введения веществ (фон), затем через 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 мин. после их инъектирования.

Антифибрилляторную активность веществ исследовали в опытах на наркотизированных (этамилал натрия 40 мг/кг внутривенно) кошках путем определения порога фибрилляции желудочков сердца (ФЖС) [6, 7].

ФЖС вызывали с помощью электростимулятора конструкции Б.Г. Сторожука и соавт. [8], позволяющего наносить прямоугольные электрические импульсы, начиная с 2 мА, длительностью от 5 до 200 мс в уязвимый период ЭКГ, регистрируемой во II стандартном отведении. Для стимуляции сердца использовали монополярный электрод диаметром 0,4 мм и длиной 5 мм, который крепили к верхушке сердца, второй электрод вводили под кожу животного. Порог ФЖС определяли, начиная стимуляцию сердца с 2-х мА, постепенно повышая амплитуду импульса до появления ФЖС. Наименьший импульс, вызывающий ФЖС, принимали за пороговый. Дефибрилляцию производили дефибриллятором ИД-66 при напряжении от 2,5 до 3,5 кВ. Разряд подавали на грудную клетку [9].

После определения порога ФЖС животным внутривенно вводили исследуемые вещества и через 5, 15, 30, 50 и 60 мин. снова определяли порог ФЖС. Опыты проведены на животных с интактным и инфарктированным миокардом, при этом ИМ воспроизводили путем окклюзии ПМВЛКА на границе верхней и средней ее трети.

Антифибрилляторную активность оценивали по степени повышения порога ФЖС (в усл. ед.) и продолжительности антифибрилляторного действия (в мин.).

Ранние окклюзионные и реперфузионные желудочковые НРС вызывали у наркотизированных (этамилал-натрия 40 мг/кг, внутривенно) кошек по методам, описанным Э.И. Генденштейном и соавт. [10]. После перевода животных на управляемое дыхание и торакотомии осуществляли временную окклюзию ПМВЛКА на уровне нижнего края ушка предсердия, вследствие чего возникали ранние окклюзионные аритмии. Через 30 мин. лигатуру снимали, что индуцировало реперфузионную аритмию, переходящую в большинстве случаев в ФЖС. Исследуемые вещества вводили внутривенно медленно за 5-7 мин. до окклюзии коронарной артерии.

Влияние веществ на эффективный рефрактерный период предсердий исследовали в опытах на изолированных ушках сердца морских свинок обоего пола по методу, описанному П.А. Галенко-Ярошевским и соавт. [4]. Выделенное правое ушко предсердия сразу же после экстирпации помещали в термостатируемую камеру с постоянно оксигенируемым раствором Рингера-Локка при температуре 29-31°C. Ушко подвешивали на специальном фиксирующем кронштейне. К ушку подводили платиновые электроды для электростимуляции и регистрации частоты сокращений. После 30-минутной адаптации ушка его начинали стимулировать прямоугольными импульсами

¹ Исследован совместно с аспирантом кафедры фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России О.А. Дольской.

электрического тока длительностью 3-5 мс с постоянно нарастающей частотой. Параллельно с этим регистрировали частоту его сокращений. Частоту раздражения повышают до тех пор, пока не происходило "выпадение" очередного сокращения, т. е. до того момента, когда ушко переставало усваивать заданный ритм. Этот цикл возбуждения условно принимали за величину эффективного рефрактерного периода – ЭРП. Затем ушку давали "отдохнуть" в течение 10-15 мин. и в раствор Рингера-Локка вводили исследуемое вещество. Определяли эффективную концентрацию изучаемого вещества, увеличивающую рефрактерный период на 15% ($ЭК_{15}$).

Влияние на НРС, вызванные механическим разрушением синусового узла и последующим электрораздражением предсердий у собак исследовали по методу, описанному А. Rosenblueth, G. Ramos [11]. Животных наркотизировали (пентобарбитал натрия 50 мг/кг, внутривенно), после чего интубировали и переводили на искусственное дыхание. Животных фиксировали на операционном столе в положении на левом боку. После торако- (по 3-4-му межреберью) и перикардотомии находили и выделяли синусовый узел (СУ), располагающийся в месте соединения верхней полой вены и свободной стенки правого предсердия. Выделенный СУ разрушали механическим путем с помощью хирургического зажима. В ткань правого предсердия на расстоянии 0,5 см друг от друга вводили два стимулирующих электрода. Регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении.

После регистрации стандартной ЭКГ начинали постоянную стимуляцию правого предсердия прямоугольными электрическими импульсами длительностью 5 мс и исходной частотой 15-20 Гц. Через 30 мин. после возникновения трепетания предсердий начинали внутривенное введение изучаемого вещества, эффективность которого оценивали методом "биологического титрования" [12]. Определяли суммарную дозу, необходимую для купирования трепетания предсердий, и сравнивали ее с таковой для референтных препаратов.

Статистическую обработку полученных данных проводили по М.Л. Бельскому [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние на нарушения ритма сердца, вызванные двухступенной перевязкой коронарной артерии у собак. Установлено, что для соединения SS-68 начальной (пороговой) антиаритмической дозой (ПАД), купирующей желудочковую тахикардию и экстрасистолию, является $2,8 \pm 0,4$ мг/кг, тогда как для лидокаина – $7,2 \pm 0,9$ мг/кг, т. е. ПАД первого в 2,6 раза меньше ($p < 0,01$), чем второго. Важно отметить, что для SS-68 наибольшая ПАД равна 4 мг/кг, а для лидокаина – 8 мг/кг, что соответственно составляет 7,5 и 28,6% от их ЛД₅₀ (при внутривенном введении крысам).

Сопоставление SS-68 и лидокаина по изотоксическим дозам показало, что для первого вещества она равна 5,2%, тогда как для второго – 25,7% от ЛД₅₀.

Соединение SS-68 и лидокаин по способности максимально уменьшать число ЭСЖ ($4,0 \pm 1,9\%$ против $1,8 \pm 0,9\%$; $p > 0,05$), максимальное антиаритмическое действие (МАД) ($2,6 \pm 0,2$ мин. против $2,0 \pm 0,4$ мин.; $p > 0,05$) и время уменьшения антиаритмического эффекта на 50% ($УАЭ_{50}$) ($10,0 \pm 2,1$ мин. против $9,0 \pm 2,1$ мин.; $p > 0,05$) оказались практически сопоставимы.

Под влиянием SS-68 ($122,6 \pm 4,4$ уд/мин. против $139,2 \pm 6,7$ в исход; на 88,4%; $p > 0,05$) и лидокаина ($135,0 \pm 10,5$ уд/мин. против $148,8 \pm 10,3$ уд/мин. в исход; на 90,7%; $p > 0,05$), ЧСС проявляет тенденцию к снижению.

При использовании SS-68 (4 мг/кг, 1% раствор) и лидокаина (8 мг/кг, 1% раствор) в максимальных ПАД выявлено, что SS-68 спустя 1, 3, 5 и 10 мин. после внутривенного введения оказывает наиболее значимое антиаритмическое действие: количество ЭСЖ соответственно равно $1,8 \pm 0,9$, $1,2 \pm 0,6$, $0,6 \pm 0,2$ и $1,2 \pm 0,6\%$ против $74,2 \pm 7,7\%$ в исход (во всех случаях $p < 0,001$). В последующие временные интервалы – на 15 ($10,2 \pm 3,9\%$; $p < 0,001$), 20 ($15,6 \pm 3,5\%$; $p < 0,001$), 30 ($25,3 \pm 4,3\%$; $p < 0,01$), 40 ($36,4 \pm 5,2\%$; $p < 0,001$) и 50-й мин. ($52,8 \pm 4,9\%$; $p < 0,05$) – антиаритмический эффект SS-68 постепенно снижался, оставаясь статистически достоверным; на 60-й мин. число ЭСЖ сопоставимо с таковым фона. ЧСС несколько снижалась (тенденция в течение 50-60 мин.) (табл. 1).

Лидокаин индуцировал антиаритмический эффект через 1 мин. после введения ($4,8 \pm 3,0\%$ против $74,0 \pm 5,4\%$ в исход; $p < 0,001$), которое сохранялось на 3 ($7,7 \pm 2,4\%$; $p < 0,001$), 5 ($24,0 \pm 4,5\%$; $p < 0,001$) и 10-й мин. ($42,0 \pm 6,4\%$; $p < 0,01$). ЧСС в течение 10 мин. (наиболее выражено спустя 1 мин. после внутривенного введения) проявляла тенденцию к снижению (табл. 1).

Антифибрилляторная активность в условиях интактного и инфарктированного миокарда у кошек. Выявлено, что SS-68 в дозе 5 мг/кг (1% раствор, внутривенно) в условиях интактного миокарда по способности повышать порог ФЖС в 1,4 раза превосходит амиодарон, взятый в дозе 10 мг/кг (1% раствор, внутривенно) (табл. 2), однако по продолжительности действия в 1,2 раза уступает ему (табл. 2).

При ИМ, вызванном окклюзией ПМВЛКА, SS-68, как и в предыдущей серии опытов, по антифибрилляторной активности в 1,4 раза более значимо, чем амиодарон. Что же касается

продолжительности действия, то по этому показателю SS-68 несколько (в 1,2 раза) превосходит амиодарон, однако эти различия оказались статистически недостоверными (табл. 2).

Таблица 1 - Влияние внутривенного введения SS-68 (4 мг/кг, 1% раствор) и лидокаина (8 мг/кг, 1% раствор) на желудочковую форму аритмии у собак (n = 5)

Временные интервалы, мин	Исследованные показатели			
	ЧСС, уд. в мин		ЭСЖ, %	
	SS-68	лидокаин	SS-68	лидокаин
Фон	185,6 ± 8,2 (163,0 ÷ 208,2)	162,4 ± 5,8 (146,3 ÷ 178,5)	74,2 ± 7,7 (52,8 ÷ 95,6)	74,0 ± 5,4 (59,1 ÷ 88,9)
1	163,7 ± 7,5 (142,9 ÷ 184,5)	152,5 ± 7,7 (131,1 ÷ 173,9)	1,8 ± 0,9 (-0,6 ÷ 4,2)	4,8 ± 3,0*** (-3,5 ÷ 13,1)
3	164,4 ± 8,6 (140,6 ÷ 188,2)	154,2 ± 6,4 (136,3 ÷ 172,1)	1,2 ± 0,6 (-0,6 ÷ 3,0)	7,7 ± 2,4*** (1,2 ÷ 14,2)
5	165,3 ± 8,4 (142,1 ÷ 188,5)	156,8 ± 5,6 (141,3 ÷ 172,3)	0,6 ± 0,2 (0,0 ÷ 1,2)	24,0 ± 4,5*** (11,5 ÷ 36,5)
10	168,6 ± 7,1 (148,9 ÷ 188,3)	158,2 ± 6,7 (139,7 ÷ 176,7)	1,2 ± 0,6 (-0,6 ÷ 3,0)	42,0 ± 6,4** (24,1 ÷ 59,9)
15	166,2 ± 6,7 (147,7 ÷ 184,7)	158,4 ± 6,0 (141,7 ÷ 175,1)	10,2 ± 3,9 (-0,65 ÷ 20,9)	58,0 ± 6,7 (39,5 ÷ 76,5)
20	168,4 ± 7,9 (146,4 ÷ 190,4)	160,2 ± 7,3 (139,9 ÷ 180,5)	15,6 ± 3,6 (5,5 ÷ 25,7)	62,0 ± 7,3 (41,7 ÷ 82,3)
30	170,2 ± 6,4 (152,3 ÷ 188,1)	161,6 ± 5,2 (147,3 ÷ 175,9)	25,3 ± 4,3 (13,4 ÷ 37,2)	72,0 ± 6,0 (55,3 ÷ 88,7)
40	168,8 ± 7,3 (148,5 ÷ 189,1)	164,0 ± 4,7 (150,9 ÷ 177,1)	36,4 ± 5,2 (22,1 ÷ 50,7)	78,0 ± 4,7 (64,9 ÷ 91,1)
50	170,6 ± 8,8 (146,2 ÷ 195,0)	166,8 ± 4,5 (154,3 ÷ 179,3)	52,8 ± 4,9 (39,1 ÷ 66,5)	76,2 ± 5,4 (61,3 ÷ 91,1)
60	175,0 ± 6,2 (160,1 ÷ 189,9)	163,7 ± 5,2 (149,4 ÷ 178,0)	70,6 ± 5,8 (54,5 ÷ 86,7)	74,8 ± 4,9 (61,1 ÷ 88,5)

Примечание. В скобках – доверительные границы при $p = 0,05$.

Таблица 2 - Антифибрилляторная активность SS-68 и взятого для сравнения амиодарона в условиях интактного и инфарктированного миокарда у кошек (n = 5)

Вещество	Доза, мг/кг	Повышение порога фибрилляции желудочков ¹ , усл. ед.	Продолжительность антифибрилляторного действия, мин
Интактный миокард			
SS-68	5,0	3,74 ± 0,32** (2,85 ÷ 4,63)	50,8 ± 2,8** (43,1 ÷ 58,5)
Амиодарон	10,0	2,63 ± 0,17 (2,15 ± 3,11)	62,7 ± 2,4 (56,1 ÷ 69,3)
Инфарктированный миокард			
SS-68	5,0	3,82 ± 0,36* (2,81 ÷ 4,83)	54,6 ± 3,0 (46,3 ÷ 62,9)
Амиодарон	10,0	2,75 ± 0,11 (2,45 ÷ 3,05)	46,5 ± 2,6 (39,4 ÷ 53,6)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,02$.

¹ При нанесении электрораздражения в уязвимый период ЭКГ.

Примечание. В скобках – доверительные границы при $p = 0,05$.

Влияние на ранние окклюзионные и реперфузионные аритмии у кошек. Установлено, что в контрольной группе животных ранние окклюзионные аритмии (РОА) не возникали в 58,3% случаев, а реперфузионные аритмии (РПА) имели место у 100% кошек, при этом в 75,0% случаев возникала ФЖС (табл. 3).

Соединение SS-68 в дозе 2 мг/кг не оказывало превентивного действия относительно РОА, РПА и ФЖС. Использование SS-68 в дозе 5 мг/кг предупреждало РОА в 50,0% случаев; РПА и ФЖС не возникали у 100,0 и 83,3% животных соответственно (табл. 3).

Лидокаин в дозе 7 мг/кг не вызывал РОА 33,3% случаев, РПА и ФЖС не возникали соответственно у 33,3 и 66,7% животных (табл. 3).

Амиодарон в дозе 10 мг/кг профилактировал РОА в 66,7% случаев, РПА и ФЖС не возникали у 83,3 и 100,0% животных соответственно (табл. 3).

Таблица 3 - Сравнительная активность SS-68, лидокаина и амиодарона при ранних окклюзионных (РОА) и реперфузионных аритмиях (РПА) у кошек

Вещество	Доза, мг/кг	Количество животных (n)	РОА (n)	РПА (n)	
				без НРС	без ФЖС
Контроль		12	5	0	3
SS-68	2,0	5	3	2	3
	5,0	6	3	6*	5*
Лидокаин	7,0	6	4	2	4
Амиодарон	10,0	6	2	5*	6*

* $p < 0,05$.

НРС – нарушения ритма сердца.

ФЖС – фибрилляция желудочков.

Влияние на эффективный рефрактерный период изолированного ушка сердца морской свинки. Выявлено, что SS-68 вызывает увеличение эффективного рефрактерного периода изолированного ушка сердца. При сравнении с известными антиаритмическими препаратами, оказалось, что SS-68 в 2,8, 2,5 и 10,4 раза превосходит амиодарон, лидокаин и хинидин соответственно, однако в 1,7 раза уступает этацизину (табл. 4).

Влияние на нарушения ритма сердца, вызванные механическим разрушением синусового узла и последующим электрораздражением предсердий у собак. Проведенные исследования показали, что SS-68 при выражении доз в мг/кг и мМ/кг по антиаритмической активности (купированию трепетания предсердий) в 12,4 и 5,4, 4,9 и 3,7, 5,1 и 2,5 раза соответственно превосходит хинидин, этмозин и амиодарон (табл. 5).

Таблица 4 - Влияние SS-68, этацизина, хинидина, лидокаина и амиодарона на эффективный рефрактерный период изолированного ушка сердца морской свинки

Вещество	Антиаритмическая активность	
	ЭК ₁₅ ¹ (М/л) и доверительные границы при $p = 0,05$	Относительно амиодарона
SS-68	$4,10 \cdot 10^{-7}$	2,8
	$(2,92 \cdot 10^{-7} \div 5,28 \cdot 10^{-7})$	
Этацизин ²	$2,40 \cdot 10^{-7}$	4,8
	$(1,70 \cdot 10^{-7} \div 3,10 \cdot 10^{-7})$	
Хинидин ³	$4,26 \cdot 10^{-6}$	0,27
	$(4,11 \cdot 10^{-6} \div 4,39 \cdot 10^{-6})$	
Лидокаин	$1,02 \cdot 10^{-6}$	1,1
	$(0,84 \cdot 10^{-6} \div 1,20 \cdot 10^{-6})$	
Амиодарон	$1,15 \cdot 10^{-6}$	1,0
	$(0,84 \cdot 10^{-6} \div 1,46 \cdot 10^{-6})$	

¹ Концентрация вещества, увеличивающая рефрактерный период на 15%.

² Тихонова Н.А. [14].

³ Сиротенко Д.В. [15].

Таблица 5 - Антиаритмическая активность SS-68, хинидина, этмозина и амиодарона при их внутривенном введении методом биологического титрования в условиях предсердной формы аритмии у собак

Вещество	Доза, купирующая трепетание предсердий		Относительно амиодарона ¹
	в мг/кг	в мМ/кг	
SS-68	$1,86 \pm 0,24^*$	0,0055	5,05/2,51
Хинидин	$23,0 \pm 1,25^2$	0,0296	0,41/0,47
Этмозин	$9,2 \pm 1,67^2$	0,0204	1,02/0,68
Амиодарон	$9,4 \pm 0,6^3$	0,0138	1,0/1,0

* $p < 0,001$ относительно всех референтных препаратов.

¹ В числителе – относительно дозы амиодарона, выраженной в мг/кг, в знаменателе – в мМ/кг.

² Сенова З.П. [16].

³ Дольская О.А. [17].

Таким образом, SS-68 при желудочковой форме аритмии у собак, вызванной двухступенной перевязкой коронарной артерии, оказывает антиаритмическое действие, значительно превосходя в этом отношении лидокаин. Соединение SS-68 как и лидокаин, проявляет тенденцию к снижению ЧСС.

В опытах на кошках в условиях интактного миокарда SS-68 по антифибрилляторной активности превосходит амиодарон, а по продолжительности действия уступает ему.

В условиях ИМ, вызванного окклюзией ПМВЛКА у кошек, SS-68 по антифибрилляторной активности более значимо, чем амиодарон, а по продолжительности действия несколько превосходит его или сопоставимо с ним.

Соединение SS-68 в дозе 2 мг/кг не оказывает существенного влияния на РОА и РПА, включая ФЖ, а в дозе 5 мг/кг проявляет значимое антиаритмическое и антифибрилляторное действие, превосходя в этом отношении лидокаин (7 мг/кг) и практически сопоставимо с амиодароном (10 мг/кг).

В экспериментах на изолированных ушках сердца морской свинки SS-68 увеличивает эффективный рефрактерный период миокарда, превосходя амиодарон, лидокаин и хинидин, однако уступает этацизину. При предсердной форме аритмии у собак SS-68 по антиаритмической активности превосходит (в равной степени) этмозин и амиодарон и, в большей мере, хинидин.

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. Сравнение интенсивности действия этмозина и его диэтилового аналога на эктопические очаги возбуждения в поздней стадии экспериментального инфаркта миокарда / Л.В. Розенштраух [и др.] // Кардиология. 1981. Т. 21, №10. С. 75-79.
3. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибетан (экспериментальное исследование) / Л.В. Розенштраух [и др.] // Кардиология. 1995. Т. 35, №5. С. 25-36.
4. Антиаритмические средства: фармакотерапевтические аспекты, методы поиска и доклинического изучения / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.]. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 431 с.
5. Harris A.S Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion // Circulation. 1950. Vol. 1, №6. P. 1318.
6. Титов В.Н., Шаргородский Б.М. Параллельное изучение порогов фибрилляции и возбуждения желудочков сердца в эксперименте на животных // Кардиология. 1977. Т. 17, №4. С. 111-116.
7. Effects of the diethylamino analog of ethmozin (ethacizin) upon sympathetic and parasympathetic efferent activity to the canine heart / Hageman G.R. [etc.] // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1986. Vol. 236, №1. P. 75-79.
8. Устройство для определения порога фибрилляции желудочков в эксперименте : а.с. 827076 СССР: М. Кл.³ Ф 61 1/36 / Б.Г. Сторожук, О.И. Наумов. №2739036/28-13; заявл. 21.03.79; опубл. 07.05.81, Бюл. №17.
9. Гуревич Н.Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. М.: Медицина, 1975. 98 с.
10. Влияние некоторых антиаритмических средств на желудочковые аритмии, возникшие вследствие нарушений кровоснабжения миокарда / Э.И. Генденштейн [и др.] // Фармакология и токсикология. 1990. Т. 53, №4. С. 28-30.
11. Rosenblueth A., Ramos G. Studies of flutter and of fibrillation. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter // A. M. Heart. J. 1947. Vol. 33, №5. P. 677-682.
12. Winbury M., Hemmer M.L. Influence of antiarrhythmic agents on calcium-induced cardiac arrhythmias in the rat // Circulat. Res. 1955. Vol. 111, №5. P. 474.
13. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.
14. Тихонова Н.А. Влияние производных 2-метил(фенил)-4 (6)диме-тиламинотетрабензофура на нарушения сердечного ритма в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1990. 25 с.
15. Сиротенко Д.В. Антиаритмические свойства некоторых N-замещенных производных 4-гидроксиди- и 4-оксопиперидина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2003. 20 с.
16. Сенова З.П. Противоаритмические средства в ряду фенотиазиновых производных // Успехи в создании новых лекарственных средств. М.: Медицина, 1973. С. 288-300.
17. Дольская О.А. Антиаритмическая активность и острая токсичность новых 1,3-дизамещенных производных индола: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2010. 22 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. Comparison of the intensity of the ethmosine effect and its diethyl analog on ectopic sources in the late stage of the experimental myocardial infarction / Rosenshtraukh L.V. // Cardiology. 1981. V. 21,

№ 10. P. 75 - 79.

3. Rosenshtaukh L.V., Anyuhovsky E.P., Beloshapko G.G. *Electrophysiological aspects of the cardio tropic effect of new antiarrhythmic drug nibetan (experimental study)* // *Cardiology*. 1995. V. 35. № 5. P. 25-36.

3. *Antiarrhythmic drugs: pharmacological aspects, methods of search and pre-clinical study* / Galenko-Yaroshevsky P.A. Krasnodar: Education-South, 2012. 431 p.

4. Harris A.S. *Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion* // *Circulation*. 1950. Vol. 1. № 6. P. 1318.

6. Titov V.N., Shargorodsky B.M. *Parallel study of thresholds and ventricular fibrillation of the heart in animals* // *Cardiology*, 1977. V. 17, № 4. P. 111 - 116.

7. *Effects of the diethylamino analog of ethmozin (ethacizin) upon sympathetic and parasympathetic efferent activity to the canine heart* / Hageman G.R. [etc.] // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 1986. Vol. 236, №1. P. 75-79.

8. *A device for determining the threshold of ventricular fibrillation in the experiment: a.s. 827076 USSR: M. Cl. 3 F 61 1/36* / Storozhuk B.G., Naumov O.I. № 2739036/28-13; appl. 21.03.79, published. 07.05.81. *Bull. № 17. Discoveries. Inventions.* 1981. № 17. P. 19.

9. Gurevich N.L. *Basic principles of cardiac defibrillation*. M.: Medicine, 1975. 98 p.

10. *The influence of some antiarrhythmic agents on ventricular arrhythmias arising from violations of myocardial perfusion* / Gendenshteyn E.I. // *Pharmacology and Toxicology*. 1990. V. 53, № 4. P. 28-30.

11. Rosenblueth A., Ramos G. *Studies of flutter and of fibrillation. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter* // *A. M. Heart. J.* 1947. Vol. 33, № 5. P. 677 - 682.

12. Winbury M., Hemmer M.L. *Influence of antiarrhythmic agents on calcium-induced cardiac arrhythmias in the rat* // *Circulat. Res.* 1955. Vol. 111, № 5. P. 474.

13. Belenky M.L. *Elements of quantitative estimation of pharmacological effect*. L., 1963. 151 p.

14. Tikhonova N.A. *The influence of 2-methyl (phenyl) -4 (6) dimethyl tilaminomethylbensofurane derivatives on cardiac arrhythmias in the experiment: abstr. dis. ... Cand. of Med. Rostov-on-Don, 1990. 25 p.*

15. Sirotenko D.V. *Antiarrhythmic properties of some N-substituted derivatives of 4-hydroxy-and 4-oxo-piperidine: abstr. dis. ... Cand. of Med. Kupavna, 2003. 20 p.*

16. Senova Z.P. *Antiarrhythmic funds among phenothiazine derivatives* // *Advances in the development of new medicines*. M.: Medicine, 1973. P. 288 - 300.

17. Dolskaya O.A. *Antiarrhythmic activity and acute toxicity of new 1,3-disubstituted indole derivatives: abstr. dis. ... Cand. of Med. Kupavna, 2010. 22 p.*