

УДК 616.831+616.12-008.313]:615.22

ББК 51.10+56.12

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-кор. 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 В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ** (рецензирована)

*Исследовано влияния производного индола SS-68 на нарушения ритма сердца, вызванные введением аконитина, строфантина К и цезия хлорида в IV желудочек мозга кошек.*

*Показано, что соединение SS-68 в условиях аконитиновой аритмии по антиаритмической активности превосходит амиодарон, этмозин, этацизин и лидокаин, уступает анаприлину; по широте терапевтического действия превосходит все референтные препараты. При строфантиновой аритмии SS-68 по антиаритмической активности более значимо, чем амиодарон, этмозин и лидокаин, уступает верапамилу, анаприлину и этацизину; по широте терапевтического действия более значимо, чем анаприлин, этацизин, этмозин и лидокаин, уступает амиодарону и верапамилу. В условиях хлоридцезиевой аритмии SS-68 превосходит амиодарон, а по широте терапевтического действия уступает ему.*

*Ключевые слова: производное индола SS-68, этмозин, этацизин, анаприлин, лидокаин, амиодарон, верапамил, аритмии центрального генеза, вызванные аконитином, строфантином 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;

**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](mailto:konsuz@gmail.com).

### **ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 IN HEART RHYTHM DISORDERS OF CENTRAL ORIGIN**

(Reviewed)

*The effect of indole derivatives SS-68 on cardiac arrhythmias caused by aconitine, strophanthine K and cesium chloride administration in the IV ventricle of brain of cats has been investigated.*

*It is shown that the compound SS-68 in aconitine arrhythmias surpasses amiodarone, etmozin, etacizine and lidocaine in antiarrhythmic activity, and inferior to anapriline; by the breadth of therapeutic action it is superior to all the reference drugs. In strophanthine arrhythmia SS-68 surpasses amiodarone, lidocaine and etmozin by antiarrhythmic activity, and inferior to verapamil, Inderal and Etatsizin; therapeutic action is more important than that of propranolol, etacizine, etmozin and lidocaine, inferior to amiodarone and verapamil. In cesium chloride arrhythmia SS-68 surpasses amiodarone and by the breadth of the therapeutic effect it is inferior to it.*

*Keywords: indole derivative SS-68, etmozin, etacizine, propranolol, lidocaine, amiodarone, verapamil, arrhythmias of central origin, caused by aconitine, strophanthine and cesium chloride.*

Известно, что нарушения ритма сердца (НРС) могут быть как периферического, так и центрального происхождения. Возникновение последних, так называемых "нейрогенных аритмий", является следствием нарушений нейрогуморальной регуляции сердечного ритма. Факторы, изменяющие физиологическое соотношение между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы, могут явиться причиной НРС [1, 2].

Исходя из этого, представлялось важным исследовать влияние производного индола с лабораторным шифром SS-68, обладающего выраженным антиаритмическим действием при НРС периферического происхождения [3], на аритмии центрального генеза.

Целью работы явилось изучение антиаритмических свойств соединения SS-68 в условиях НРС центрального происхождения.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на наркотизированных (внутрибрюшинно 40 мг/кг  $\alpha$ -хлора-лозы и 30 мг/кг этаминал-натрия) кошках массой 2,5-3,5 кг. Животных укладывали на операционный стол спиной вверх, голову фиксировали зажимами под углом 45° по отношению к туловищу. Затем иглой (с мандреном) для внутримышечных инъекций пунктировали IV желудочек мозга, при этом иглу вводили по заднему краю большого затылочного отверстия на глубину 0,7-1 см, мандрен извлекали, после чего в просвете иглы появлялся ликвор, что свидетельствовало о нахождении иглы в IV желудочке мозга. Для предотвращения истекания ликвора отверстие иглы закрывали пробкой. Спустя 7-10 мин. регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. Аритмогенные вещества – аконитин (2-6 мкг/кг в растворе 1:20000) [4], строфантин К (0,01-0,050 мг/кг в растворе 1:5000) [5] и цезия хлорид (0,5-1,5 мг/кг в 1% растворе) [2] вводили каждые 3-5 мин. (с шагом: для первого вещества 2 мкг/кг, для второго – 0,01 мг/кг, для третьего – 0,5 мг/кг) в возрастающих дозах в IV желудочек мозга до появления стойких НРС. Через 5-7 мин. внутривенно (в/в) инъецировали SS-68 или референтные препараты (лидокаин, амиодарон) в возрастающих дозах. При наличии антиаритмического эффекта рассчитывали средние эффективные дозы ( $ЭД_{50}$ ) и терапевтические индексы [отношение средней летальной дозы ( $ЛД_{50}$ ) к  $ЭД_{50}$ ], или широту терапевтического действия. Для определения места исследуемого вещества в ряду антиаритмических препаратов (этмозина, этацизина, анаприлина, лидокаина, амиодарона и верапамила), способных купировать НРС центрального генеза, нами были использованы данные литературы касательно их  $ЭД_{50}$  и  $ЛД_{50}$ .

Статистическую обработку полученных результатов проводили по М.Л. Беленькому [6].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Антиаритмическая активность в условиях НРС, вызванных аконитином.* Установлено, что при сопоставлении  $ЭД_{50}$  и терапевтических индексов SS-68 по первому показателю в 5,5, 4,1, 2,0, 1,5 и 4,1 раза соответственно превосходит амиодарон, этмозин, этацизин и лидокаин, однако в 1,2 раза уступает анаприлину, по второму – в 1,7, 7,8, 1,9, 12,3, и 8,9 раза соответственно превосходит амиодарон, лидокаин, анаприлин, этацизин и этмозин (табл. 1). Важно отметить, что из всех взятых для сравнения препаратов этмозин, по данным П.А. Галенко-Яро-шевского и соавт. [2], проявляет антиаритмическое действие в течение 1-3 мин.

Таблица 1 - Сравнительная активность соединения SS-68, этмозина, этацизина, анаприлина, лидокаина и амиодарона при купировании аконитиновой аритмии центрального генеза в опытах на наркотизированных кошках

| 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     | 0,87 [25]                   | <u>5,53</u>                | 53,6 [30]   | <u>3,22</u>                | 61,6                    | <u>1,72</u>                |
|           | (0,71 ÷ 1,05)               | 4,08                       | (51,4 ÷ 55,8)   | 0,52                       |                         | 7,80                       |
| Этмозин   | 1,78 <sup>3*</sup>          | <u>2,70</u>                | 12,3 <sup>4</sup>   | <u>14,0</u>                | 6,9                     | <u>0,19</u>                |
|           | (1,60 ÷ 2,00)               | 1,99                       |   | 2,28                       |                         | 0,87                       |
| Этацизин  | 1,30 <sup>3</sup>           | <u>3,70</u>                | 6,5 <sup>4</sup>  | <u>26,5</u>                | 5,0                     | <u>0,14</u>                |
|           | (1,10 ÷ 1,50)               | 2,73                       |   | 4,31                       |                         | 0,63                       |
| Анаприлин | 0,71 <sup>3</sup>           | <u>6,77</u>                | 23,0 [25]   | <u>7,50</u>                | 32,4                    | <u>0,91</u>                |
|           | (0,63 ÷ 0,79)               | 5,00                       | (19,7 ÷ 26,8)   | 1,22                       |                         | 4,10                       |
| Лидокаин  | 3,55 <sup>3</sup>           | <u>1,35</u>                | 28,0 <sup>5</sup>   | <u>6,16</u>                | 7,9                     | <u>0,22</u>                |
|           | (3,20 ÷ 4,00)               | 1,0                        |   | 1,0                        |                         | 1,0                        |
| Амиодарон | 4,81 [30]                   | <u>1,0</u>                 | 172,4 [30]  | <u>1,0</u>                 | 35,8                    | <u>1,0</u>                 |
|           | (4,19 ÷ 5,52)               | 0,74                       | (166,4 ÷ 178,6)   | 0,16                       |                         | 4,53                       |

Эффект длится 1-3 мин [2].

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

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

<sup>3</sup> Галенко-Ярошевский П.А. и соавт. [2].

<sup>4</sup> Сенова З.П. [7].

<sup>5</sup> Гальго Д.С. [8].

**Примечание.** В скобках: круглых – доверительные границы при  $p = 0,05$ , квадратных – количество животных.

*Антиаритмическая активность при НРС, индуцированных строфантином К.* Сопоставление ЭД<sub>50</sub> и терапевтических индексов исследованного соединения и референтных препаратов показало, что SS-68 по антиаритмической активности в 2,7, 1,8 и 2,2 раза соответственно превосходит амиодарон, этмозин и лидокаин, однако в 5,4, 1,7, и 4,0 раза соответственно уступает верапамилу, анаприлину и этацизину; по широте терапевтического действия в 1,3, 2,0, 7,7 и 4,2 раза соответственно более значимо, чем анаприлин, этацизин, этмозин и лидокаин, однако в 1,3 и 1,5 уступает амиодарону и верапамилу (табл. 2). Следует заметить, что из всех взятых в этой серии опытов референтных препаратов этмозин и этацизин, по данным П.А. Галенко-Ярошевского и соавт. [2], проявляет антиаритмическое действие в течение 1-3 мин.

*Антиаритмическая активность в условиях НРС, вызванных цезия хлоридом.* Установлено, что SS-68 по антиаритмической активности в 2,5 раза превосходит амиодарон, тогда как по широте терапевтического действия в 1,3 раза уступает ему (табл. 3).

Таким образом, соединение SS-68 в опытах на кошках в условиях НРС центрального происхождения оказывает выраженное антиаритмическое действие: по активности при аконитиновой аритмии превосходит амиодарон, этмозин, этацизин и лидокаин, уступает анаприлину, по широте терапевтического действия более значимо, чем референтные препараты; в условиях строфантиновой аритмии по активности превосходит амиодарон, этмозин и лидокаин, уступает верапамилу, анаприлину и этацизину, по широте терапевтического действия более значимо, чем анаприлин, этацизин, этмозин и лидокаин, уступает амиодарону и верапамилу; при хлоридцезиевой аритмии превосходит амиодарон, по широте терапевтического действия уступает ему.

Таблица 2 - Сравнительная активность соединения SS-68, лидокаина, этмозина, этацизина, анаприлина, верапамила, и амиодарона при купировании строфантиновой аритмии центрального генеза в опытах на наркотизированных кошках

| Вещество  | Антиаритмическая активность |                            | Острая токсичность для крыс при в/в введении <sup>1</sup> |                            | Антиаритмический индекс |                            |
|-----------|-----------------------------|----------------------------|---|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
|           | ЭД <sub>50</sub> , мг/кг    | относительная <sup>2</sup> | ЛД <sub>50</sub> , мг/кг                                  | относительная <sup>2</sup> | абсолютный              | относительный <sup>2</sup> |
| SS-68     | 0,97 [30]                   | <u>2,74</u>                | 53,6 [30]   | <u>3,22</u>                | 55,3                    | <u>0,77</u>                |
|           | (0,81 ÷ 1,16)               | 0,19                       | (51,4 ÷ 55,8)   | 0,29                       |                         | 0,65                       |
| Лидокаин  | 2,14 [25]                   | <u>1,12</u>                | 28,0 <sup>4</sup>   | <u>6,16</u>                | 13,1                    | <u>0,18</u>                |
|           | (1,87 ÷ 2,46)               | 0,08                       |   | 11,1                       |                         | 0,15                       |
| Этмозин   | 1,72 <sup>3*</sup>          | <u>1,40</u>                | 12,3 <sup>5</sup>   | <u>14,0</u>                | 7,2                     | <u>0,10</u>                |
|           | (1,50 ÷ 1,90)               | 0,10                       |   | 1,24                       |                         | 0,08                       |
| Этацизин  | 0,24 <sup>3*</sup>          | <u>10,0</u>                | 6,5 <sup>5</sup>  | <u>26,5</u>                | 27,1                    | <u>0,38</u>                |
|           | (0,20 ÷ 0,29)               | 0,75                       |   | 48,0                       |                         | 0,32                       |
| Анаприлин | 0,56 <sup>3</sup>           | <u>4,29</u>                | 23,0 [25]   | <u>7,50</u>                | 41,1                    | <u>0,57</u>                |
|           | (0,50 ÷ 0,63)               | 0,32                       | (19,7 ÷ 26,8)   | 0,67                       |                         | 0,48                       |
| Верапамил | 0,18 <sup>3</sup>           | <u>13,3</u>                | 15,3 <sup>5</sup>   | <u>11,3</u>                | 85,0                    | <u>1,18</u>                |
|           | (0,16 ÷ 0,20)               | 1,0                        |   | 1,0                        |                         | 1,0                        |
| Амиодарон | 2,40 [30]                   | <u>1,0</u>                 | 172,4 [30]  | <u>1,0</u>                 | 71,8                    | <u>1,0</u>                 |
|           | (2,09 ÷ 2,76)               | 0,08                       | (166,4 ÷ 178,6)   | 0,09                       |                         | 0,84                       |

\* Эффект длится 1-3 мин [2].

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

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

<sup>3</sup> Галенко-Ярошевский П.А. и соавт. [2].

<sup>4</sup> Гальго Д.С. [8].

<sup>5</sup> Сенова З.П., [7].

**Примечание.** В скобках: круглых – доверительные границы при  $p = 0,05$ , квадратных – количество животных.

Таблица 3 - Сравнительная активность SS-68 и амиодарона при купировании хлоридцезиевой аритмии центрального генеза в опытах на наркотизированных кошках

| Вещество  | Антиаритмическая активность |                            | Острая токсичность для крыс при в/в введении <sup>1</sup> |                            | Антиаритмический индекс |                            |
|-----------|-----------------------------|----------------------------|---|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
|           | ЭД <sub>50</sub> , мг/кг    | относительная <sup>2</sup> | ЛД <sub>50</sub> , мг/кг                                  | относительная <sup>2</sup> | абсолютный              | относительный <sup>2</sup> |
| SS-68     | 1,92 [30]                   | 2,47                       | 53,6 [30]   | 3,22                       | 27,9                    | 0,77                       |
|           | (1,77 ÷ 2,08)               |                            | (51,4 ÷ 55,8)   |                            |                         |                            |
| Амиодарон | 4,74 [30]                   | 1,0                        | 172,4 [30]  | 1,0                        | 36,4                    | 1,0                        |
|           | (4,14 ÷ 5,43)               |                            | (166,4 ÷ 178,6)   |                            |                         |                            |

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

**Примечание.** В скобках: круглых – доверительные границы при  $p = 0,05$ , квадратных – количество животных.

#### Литература:

1. Сторожук П.Г. Биохимическая природа автоматизма сердца, его связь с нервной системой и экстраполяция химических процессов на элементы электрокардиограммы. Краснодар, 2011. 104 с.
2. Антиаритмические средства: фармакотерапевтические аспекты, методы поиска и доклинического изучения / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.]. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 431 с.
3. 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.
4. Павлов Б.Н. Аконитиновая аритмия как модель изучения нервной регуляции деятельности сердца и коронарного кровообращения // Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения: труды 2-го Московского Ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. М., 1976. Т. 40. Серия: Физиология. Вып. 1. С. 140-146.
5. Галенко-Ярошевский П.А., Шадурский К.С., Тихонов А.В. Влияние лития оксибутирата и лития хлорида на нарушения ритма сердца различного происхождения // Фармакол. и токсикол. 1984. Т. 47, №4. С. 54-59.
6. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.
7. Сенова З.П. Противоаритмические средства в ряду фенотиазиновых производных // Успехи в создании новых лекарственных средств. М.: Медицина, 1973. С. 288-300.
8. Гальго Д.С. Антиаритмические свойства леокаина, суфана и их сочетаний: автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1996. 25 с.

#### References:

1. Storozhuk P.G. The biochemical nature of automatism of the heart, its connection to the nervous system and extrapolation of chemical processes on the elements of the electrocardiogram. Krasnodar, 2011. 104 p.
2. Antiarrhythmic drugs: pharmacological aspects, methods of search and pre-clinical study / Galenko-Yaroshevsky P.A. Krasnodar: Education-South, 2012. 431 p.
3. 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.
4. Pavlov B.N. Aconitine arrhythmia as a model for the study of the nervous regulation of the heart and coronary circulation // Regulation of the heart and coronary circulation: mat. of 2nd Moscow State Medical Institute named after N.I. Pirogov. M., 1976. V. 40, Series: Physiology. No. 1. P. 140 - 146.
5. Galenko-Yaroshevsky P.A., Shadursky K.S., Tikhonov A.V. Effect of lithium chloride and lithium hydroxy-butyrate on cardiac arrhythmias of different origin // Pharmacology and Toxicology. 1984. V. 47. № 4. P. 54 - 59.
6. Belenky M.L. Elements of quantitative estimation of pharmacological effect. L., 1963. 151 p.
7. Senova Z.P. Antiarrhythmic funds among phenothiazine derivatives // Advances in the development of new medicines. M.: Medicine, 1973. P. 288 - 300.
8. Galygo D.S. Antiarrhythmic properties of leocaine, sufa and their combinations: abstr. dis. ... Cand. of Med. Rostov-on/D, 1996. 25 p.