

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;

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.

**ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 В УСЛОВИЯХ АКОНИТИНОВОЙ И
ХЛОРИДКАЛЬЦИЕВОЙ МОДЕЛЕЙ АРИТМИЙ**
(рецензирована)

Исследованы острая токсичность и антиаритмическая активность производного индола SS-68 и взятых для сравнения лидокаина, амиодарона и верапамила при аритмиях, индуцированных аконитином и кальция хлоридом у крыс.

Показано, что SS-68 обладает умеренной острой токсичностью. В условиях аконитиновой аритмии SS-68 по активности сопоставимо с лидокаином и превосходит амиодарон, а при хлоридкальциевой – более значимо, чем лидокаин и амиодарон, уступает верапамилу. По широте терапевтического действия превосходит лидокаин, менее значимо, чем амиодарон и верапамил.

Ключевые слова: производное индола SS-68, лидокаин, амиодарон, верапамил, аритмии, вызванные аконитином и кальция 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;

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.

**ACUTE TOXICITY AND ANTI-ARRHYTHMIC PROPERTIES OF INDOLE DERIVATIVE
SS-68 UNDER ACONITINE AND CHLORIDE-CALCIUM MODELS OF ARRHYTHMIA**
(Reviewed)

The acute toxicity and antiarrhythmic activity of indole derivatives SS-68 and compared lidocaine, amiodarone, and verapamil in arrhythmias induced by aconitine and calcium chloride in rats have been investigated. It has been shown that the SS-68 has moderate acute toxicity. Under aconitine arrhythmia SS-68 is comparable to lidocaine in activity and surpasses amiodarone, and under chloridocalcium arrhythmia it is more important than lidocaine, amiodarone, inferior to verapamil. The breadth of therapeutic action surpasses lidocaine, less significant than amiodarone and verapamil.

Keywords: indole derivative SS-68, lidocaine, amiodarone, verapamil, arrhythmias caused by aconitine and calcium chloride.

Известно, что производные индола аймалин, пиндолол, бопиндолол и другие, относящиеся к разным группам лекарственных средств, способны проявлять антиаритмическую активность при предсердных, желудочковых и смешанных (предсердно-желудочковых) формах нарушений ритма сердца (НРС) [1, 2]. Это послужило мотивом к исследованию антиаритмических свойств нового производного индола SS-68 (лабораторный шифр), синтезированного в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета под руководством академика РАН Минкина В.И.

Целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности соединения SS-68 и влияния его на НРС, вызванные аконитином и кальция хлоридом в сравнении с эталонными препаратами – лидокаином, амиодароном и верапамилом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 185-205 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Острую токсичность SS-68 (0,5% раствор) исследовали при внутривенном введении, затем определяли среднюю летальную дозу (ЛД₅₀). ЛД₅₀ референтных препаратов были заимствованы из литературных источников [3, 4].

Аконитин вводили внутривенно в дозе 30 мкг/кг, вызывающей НРС средней тяжести в виде политопной экстрасистолии.

Соединение SS-68 и референтные препараты (лидокаин и амиодарон) вводили внутривенно профилактически за 1-2 мин до инъектирования аконитина. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении после введения аконитина. Критерием положительного действия SS-68 было отсутствие НРС.

НРС, индуцированные кальция хлоридом (200-250 мг/кг), получали при внутривенном введении его в виде 10% раствора. При этом через 0,5-1 мин после введения кальция хлорида возникала фибрилляция желудочков (ФЖ) сердца. Соединение SS-68 и препараты сравнения (лидокаин, амиодарон и верапамил) инъектировали за 1-2 мин до введения кальция хлорида. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении через каждые 5 мин. Об антиаритмическом эффекте судили по уменьшению количества случаев летальной ФЖ сердца.

Расчисляли средние эффективные дозы (ЭД₅₀) и доверительные границы исследованных веществ по методу [5]. О широте терапевтического действия (ШТД) веществ судили по величине антиаритмического индекса, представляющего собой отношение ЛД₅₀ к ЭД₅₀ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что ЛД₅₀ соединения SS-68 составляет 53,6 мг/кг соответственно. При сопоставлении ЛД₅₀ SS-68 и эталонных препаратов выявлено, что его острая токсичность в 1,9 и 3,5 раза меньше, чем лидокаина и верапамила соответственно, и в 3,2 раза больше, чем амиодарона (табл. 1 и 2). Согласно классификации токсических веществ [7, 8], SS-68 может быть отнесено к умеренно токсичным веществам (3-й класс).

Таблица 1 - Сравнительная активность SS-68, амиодарона и лидокаина при предупреждении аконитиновой аритмии в опытах на крысах

Вещество	Антиаритмическая активность		Острая токсичность		Антиаритмический индекс	
	ЭД ₅₀ , мг/кг	относительная ¹	ЛД ₅₀ , мг/кг	относительная ¹	абсолютный	относительный ¹
SS-68	6,6 [25]	<u>1,09</u>	53,6 [30]	<u>0,52</u>	8,1	<u>2,08</u>
	(5,5 ÷ 7,9)	1,42	(51,4 ÷ 55,8)	51,4		0,44
Амиодарон	9,4 [20]	<u>0,77</u>	172,4 [30]	<u>0,16</u>	18,3	<u>4,69</u>
	(8,6 ÷ 10,2)	1,0	(166,4 ÷ 178,6)	1,0		1,0
Лидокаин	7,2 [25]	<u>1,0</u>	28,0 ²	<u>1,0</u>	3,9	<u>1,0</u>
	(6,1 ÷ 8,3)	1,31		6,16		0,21

¹ В числителе – относительно лидокаина, в знаменателе – амиодарона.

² Гальго Д.С., 1996.

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

Таблица 2 - Сравнительная активность SS-68, амиодарона, лидокаина и верапамила при предупреждении хлоридкальциевой аритмии в опытах на крысах

Вещество	Антиаритмическая активность		Острая токсичность		Антиаритмический индекс	
	ЭД ₅₀ , мг/кг	относительная ¹	ЛД ₅₀ , мг/кг	относительная ¹	абсолютный	относительный ¹
SS-68	5,7 [30]	0,21	53,6 [30]	0,29	9,4	0,73
	(5,1 ÷ 6,4)	1,53	(51,4 ÷ 55,8)	0,52		2,94
Амиодарон	> 15* [10]	< 0,08	172,4 [30]	0,09	< 19,1	< 1,49
		< 0,58	(166,4 ÷ 178,6)	0,10		< 5,97
Лидокаин	8,7 [25]	0,14	28,0 ²	0,16	3,2	0,25
	(7,1 ÷ 10,5)	1,0		1,0		1,0
Верапамил	1,2 [25]	1,0	15,3 ³	1,0	12,8	1,0
	(1,0 ÷ 1,3)	7,25		1,83		4,00

* При дозе 15 мг/кг антиаритмическое действие у 2-х животных из 10 [12].

¹ В числителе – относительно верапамила, в знаменателе – лидокаина.

² Гальго Д.С., 1996.

³ Тихонов А.В., 1985.

Влияние SS-68 на НРС, вызванные аконитином. При сопоставлении ЭД₅₀ и терапевтических индексов исследуемого вещества и референтных препаратов оказалось, что SS-68 по антиаритмической активности в 1,4 раза превосходит амиодарон и сопоставимо с лидокаином, а по ШТД в 2,1 раза более значимо, чем лидокаин, однако в 2,3 раза уступает амиодарону (табл. 1).

Механизм возникновения НРС под влиянием аконитина связан с изменением свойств быстрых натриевых каналов возбудимой мембраны кардиомиоцитов и увеличением их проводимости [2]. Кроме того, аконитин оказывает прямое аритмогенное и кардиотоксическое действие на миокард в сочетании с непрямыми кардиотропными эффектами, обусловленными активацией экстракардиальных нервов. При этом аритмогенное влияние блуждающего нерва блокируется аконитином, обнаруживающим выраженные холинолитические свойства [9]. Вещества, проявляющие высокую активность при аконитиновой аритмии, относят к I классу антиаритмических средств [10]. Следовательно, на основании проведенных экспериментов можно полагать, что SS-68 может быть отнесено к I классу антиаритмических веществ по классификации Vaughan-Williams [11].

Влияние SS-68 на НРС, индуцированные кальция хлоридом. Результаты этой серии экспериментов представлены в таблице 2. Как видно из этой таблицы, ЭД₅₀ соединения SS-68 (5,7 мг/кг) существенно меньше, чем лидокаина (8,7 мг/кг), и больше, чем верапамила (1,2 мг/кг). Что же касается амиодарона, то согласно данным [12], в принятых условиях эксперимента он проявляет крайне низкую активность (в дозе 15 мг/кг антиаритмический эффект препарата отмечен у 2-х животных из 10-ти). Следовательно, SS-68 по активности в 1,5 раза превосходит лидокаин и более чем в 2,6 – амиодарон, однако в 4,8 раза уступает верапамилу. По ШТД SS-68 в 2,9 раза более значимо, чем лидокаин, однако в 1,4 и менее, чем в 2,0 раза, уступает верапамилу и амиодарону соответственно.

Известно, что механизм аритмогенного действия кальция хлорида окончательно не установлен. Полагают, что НРС, индуцируемые кальция хлоридом, связаны с его прямым воздействием на увеличение проводимости медленных кальциевых и быстрых натриевых каналов, а также опосредованным действием на симпатическую иннервацию миокарда [2]. Антиаритмическое действие на данной модели НРС проявляют вещества, относящиеся к I и IV классам антиаритмиков.

Таким образом, в экспериментах на крысах новое производное индола SS-68 обладает умеренной острой токсичностью. Оказывает антиаритмическое действие на аконитиновой модели аритмии, т.е. проявляет свойства блокатора быстрых натриевых каналов; по активности существенно превосходит амиодарон и сопоставимо с лидокаином.

В условиях хлоридкальциевой аритмии SS-68 повышает выживаемость животных, превосходя лидокаин, однако уступает верапамилу. Амиодарон в этом отношении практически не активен.

По ШТД SS-68 превосходит лидокаин (антиаритмический препарат I класса), уступает в этом отношении амиодарону (III класс) и верапамилу (IV класс).

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. Тихонов А.В. Влияние лития оксибутирата на нарушения ритма сердца в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1985. 22 с.
4. Галыго Д.С. Антиаритмические свойства леокаина, суфана и их сочетаний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1996. 25 с.
5. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. 1962. Т. 25, №1. С. 115-119.
6. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. 151 с.
7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. М., 1973. Вып. 13. С. 47-51.
8. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фарм. журн. 2003. Т. 37, №3. С. 32-34.
9. Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Особенности кардиотропного влияния аконитина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 129, №4. С. 434-436.
10. Галенко-Ярошевский П.А., Гацуря В.В. Методы поиска и доклинического

исследования специфической активности потенциальных сердечно-сосудистых средств. Краснодар: Просвещение-Юг, 2005. 249 с.

11. Vaughan-Williams E.M. Classification of antiarrhythmic drugs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Suppl. 2. P. SI-S7.

12. Дольская О.А. Антиаритмическая активность и острая токсичность новых 1,3-ди-замещенных производных индола: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2010. 23 с.

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. [and oth.]. Krasnodar: Education-South, 2012. 431 p.*

3. Tikhonov A.V. *Effect of lithium hydroxybutyrate on cardiac arrhythmias in the experiment: abstract. dis. ... Cand. of Medicine. Rostov-on/D, 1985. 22 p.*

3. Galygo D.S. *Antiarrhythmic properties of leocaine, sufan and their combinations: abstract. dis. ... Cand. of Medicine. Rostov-on/D, 1996. 25 p.*

4. Prozorovskii V.B. *Using the method of least squares for the probit analysis of mortality curves // Pharmacology and Toxicology. 1962. V. 25. № 1. P. 115 -119.*

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

7. Sidorov K.K. *On the classification of poisons toxicity under parenteral ways of administration // Toxicology of new industrial chemicals. M., 1973. Iss.13. P. 47 - 51.*

8. Berezovskaya I.V. *Classification of chemicals on the acute toxicity under parenteral ways of administration // Chem-Pharm. Journal. 2003. V. 37. № 3. P. 32 - 34.*

9. Sheikh-Zade Y.R., Cherednik I.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. *Features of cardiotropic influence of aconitine // Bull. of Exper. biol. and med. 2000. V. 129. № 4. P. 434 - 436.*

10. Galenko-Yaroshevsky P.A., Gatsura V.V. *Search methods and pre-clinical studies of the specific activity of potential cardiovascular drugs. Krasnodar: Education-South, 2005. 249 p.*

11. Vaughan-Williams E.M. Classification of antiarrhythmic drugs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Suppl. 2. P. SI S7.

12. Dolskaya O.A. *Antiarrhythmic activity and acute toxicity of new 1,3-disubstituted indole derivatives: abstr. dis. ... Cand. of Medicine . Staraya Kupavna, 2010. 23 p.*