

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Бикбулатова А.К., Ухарева Н.С., Рудакова И.П., Гашкова О.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»,
кафедра физиологии, кафедра общей и органической химии, г. Пермь

Ключевые слова: аритмия, хлоридкальциевая модель аритмии, строфантиновая модель аритмии, адреналиновая модель аритмии, лидокаин.

Резюме: целью исследования явилось изучение антиаритмической активности новых соединений, относящихся к производным морфолиноуксусной кислоты. Изучение проводилось на моделях аритмий, вызванных внутривенным введением животным раствора хлорида кальция, внутривенным введением строфантина и внутривенным введением адреналина. Новое соединение М-0 проявило выраженный антиаритмический эффект, который значительно превышал активность лидокаина при строфантиновой аритмии, не уступало ему в опытах на фоне аритмии, вызванной введением хлорида кальция, не предупреждая при этом аритмии, вызванной введением адреналина.

Resume: research objective was studying of antiarrhythmic activity of the new connections relating to derivatives of morpholinoacetic acid. Studying was carried out on models of the arrhythmias caused by intravenous administration solution of chloride of calcium, intravenous administration strophanthin and intravenous administration of adrenaline. New connection of M - 0 showed the expressed antiarrhythmic effect which considerably exceeded activity of lidocaine at arrhythmia, caused by introduction strophanthin and didn't concede to it in experiences against the arrhythmia caused by introduction of chloride of calcium, without warning thus the arrhythmia caused by introduction of adrenaline.

Актуальность. Нарушения сердечного ритма представляют собой одно из наиболее частых проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Они могут быть обусловлены как органическими поражениями сердца, так и его функциональными расстройствами. Механизмы развития аритмий различны, поэтому для их лечения необходимы лекарственные средства с широким спектром антиаритмического действия. В связи с этим совершенствование фармакологических методов устранения и предупреждения аритмий является важным направлением в борьбе с расстройствами ритма сердца [4].

Цель: настоящее исследование проведено с целью изучения антиаритмической активности новых соединений, относящихся к производным морфолиноуксусной кислоты (М-0 и М-18), синтезированных на кафедре органической химии Пермской фармацевтической академии.

Задачи: 1. Оценить активность новых производных морфолиноуксусной кислоты на моделях с использованием различных химических веществ, обладающих аритмогенным действием. 2. Сделать предположение о возможном механизме действия веществ.

Материалы и методы. Предварительно была определена острая токсичность соединений при внутривенном пути введения. Скрининговую оценку антиаритмической активности проводили на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция в дозе 280 мг/кг [2]. Среднесмертельную и эффективную антиаритмические дозы определяли по Прозоровскому [5]. Опыты проводили на белых мышах массой 18-24 г.

Для дальнейшего исследования были выбраны соединения, проявившие наибольшую активность и обладающие наименьшей токсичностью.

Антиаритмическое действие изучали на мышах с помощью модели аритмии, вызванной строфантинном. Строфантин К вводили внутривенно в дозе 1мг/кг через 2 мин после внутривенного введения исследуемого вещества в дозе, равной ЭД₅₀ [3]. Учитывали частоту гибели животных и продолжительность жизни.

Кроме того, для исследования активности соединений была использована адреналиновая модель аритмии. Опыты проводили на бодрствующим кроликам. В краевую вену уха вводили тестирующую дозу адреналина (15 мкг/кг) для оценки реакции сердца, которую регистрировали с помощью ЭКГ во II стандартном отведении. После восстановления сердечного ритма внутривенно вводили исследуемое соединение в дозе, равной ЭД₅₀, а через 2 минуты – вновь тестирующую дозу адреналина [6]. Антиаритмическую эффективность оценивали по продолжительности аритмии. В качестве препарата сравнения использовали лидокаин.

Результаты и их обсуждение. ЛД₅₀ соединения М-18 составила 146,0 мг/кг, эффективная антиаритмическая доза (ЭД₅₀), рассчитанная в ходе эксперимента на хлоридкальциевой модели нарушений сердечного ритма у мышей - 11,2 мг/кг, то есть его антиаритмический индекс оказался равен 13,0, что в 2,7 раза больше по сравнению с лидокаином. У соединения М-0 ЛД₅₀ была равна 232 мг/кг, ЭД₅₀ – 6,4 мг/кг, антиаритмический индекс - 36,2, в то время как у препарата сравнения – лидокаина он находится на уровне 5,1[1].

Данные, полученные при изучении антиаритмической активности соединений на строфантинной модели, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Антиаритмическая активность производных морфолиноуксусной кислоты в условиях строфантинной аритмии у мышей.

Соединение	Доза (ЭД ₅₀), мг/кг	Гибель, %	Продолжительность жизни, мин.
Контроль	-	62	19,0±1,0
М-18	11,2	30 p > 0,05	23,7±9,4
М-0	6,4	0 p < 0,05	-
Лидокаин	7,7	20 p = 0,05	17,5±1,5

p – достоверность в сравнении с контролем.

Установлено, что после внутривенного введения строфантина К у всех животных возникало нарушение ритма сердца. Однако в контрольной серии опытов гибель на фоне развившейся аритмии наступала в 62% случаев.

При использовании соединения М-18 гибель животных составила 30%, что оказалось меньше по сравнению с контролем, однако снижение данного показателя оказалось недостоверным. Кроме того, соединение М-18 практически не изменяло и продолжительность жизни животных с аритмией. Этот показатель не отличался и от контрольных результатов, и от результатов при использовании препарата сравнения – лидокаина.

Введение же вещества М-0 полностью предупреждало развитие строфантиновой аритмии, что превосходило эффект соединения М-18 и лидокаина.

Данные, полученные при изучении антиаритмической активности соединений на адреналиновой модели, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Антиаритмическая активность производных морфолиноуксусной кислоты в условиях адреналиновой аритмии у кроликов.

Соединение	Доза (ЭД ₅₀), мг/кг	Длительность аритмии, сек.	
		Опыт	Контроль
М-18	11,2	174,0±22,0 p > 0,05	194,0±29,2
М-0	6,4	297,0±17,4 p > 0,05	242,0±17,4
Лидокаин	7,7	152,0±13,5 p > 0,05	190,0±14,5

p – достоверность в сравнении с контролем.

Было установлено, что соединения М-18 и М-0, так же как и лидокаин не предупреждали расстройства ритма, вызванного внутривенным введением адреналина бодрствующим кроликам, лишь вещество М-18 незначительно по сравнению с контролем уменьшало длительность аритмии.

Для оценки активности были выбраны модели с использованием химических веществ, аритмогенное действие которых связано с влиянием на мембрану кардиомиоцитов, чтобы иметь возможность сделать предположение о механизме действия новых веществ.

Под действием строфантина возникает аритмия, которая моделирует нарушения сердечного ритма при передозировке сердечных гликозидов, способных блокировать натриево-калиевый насос и увеличивать содержание ионов натрия в кардиомиоцитах, что является пусковым звеном для появления триггерной активности в миокарде.

Адреналиновая аритмия воспроизводит аритмогенный эффект, вызванный повышением активности симпатической иннервации и содержания катехоламинов,

вызывающих опосредованную возбуждением β -адренорецепторов активацию медленных трансмембранных кальциевых каналов, провоцирующая развитие эктопической активности водителей ритма сердца.

Это дает возможность предположить, что исследуемые соединения скорее обладает способностью подавлять повышенный автоматизм эктопических участков миокарда, блокируя медленный ток ионов натрия в кардиомиоцитах, чем способностью блокировать адренорецепторы или медленные кальциевые каналы.

Выводы: 1. Среди производных морфолиноуксусной кислоты обнаружено соединение М-0, проявившее высокую антиаритмическую активность на модели строфантиновой аритмии, превосходящее по эффективности известное лекарственное средство лидокаин;

2. Соединение М-18 показало умеренную антиаритмическую активность на данной модели;

3. Вещества М-0 и М-18 не предупреждают аритмию, вызванную введением адреналина.

Литература

1. Гашкова О.В., Панцуркин В.И., Рудакова И.П., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. Синтез, острая токсичность и антиаритмическая активность четвертичных производных О-толуида морфолиноуксусной кислоты // Мат-лы Росс. науч.-практ.конф. ПГФА «Совр.состояние и пути оптимизации лекарственного обеспечения населения». - Пермь. - 2008. - С.221-223.

2. Горбунова В.В., Горбунов Н.П. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей //Фармакол. и токсикол.– 1983. - №3. – С. 48-50.

3. Каверина Н.В., Сенова З.П., Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве средств для профилактики и лечения нарушений ритма сердца//М., 1981. - В кн.: Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. М.: ФК МЗ СССР, 1982. – Ч.4. – С. 95-106.

4. Патология сердечно-сосудистой системы / под ред. Лилли Л.; пер. с англ. – 3-е изд., испр. и перераб. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 672 с.

5. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки//Фармакол. и токсикол. – 1978. – Т. 41. - №4. – С.497-502.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/под ред. Миронова А.Н. - М.: Гриф и К, 2012.– 944 с.