

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.224.615.216.001.891.53

DOI: 10.17816/pmj39458-64

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-(ДИЭТИЛАМИНО)-N-(О-ТОЛУИЛ) АЦЕТАМИДА, ПРОЯВИВШЕГО АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

И.П. Рудакова, О.В. Гашкова*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия

ASSESSMENT OF IMPACT OF A NEW DERIVATIVE 2-(DIETHYLAMINO)-N-(O-TOLUYL) ACETAMIDE, MANIFESTING ANTIARRHYTHMIC EFFECT IN HEART RHYTHM DISORDERS OF PERIPHERAL ORIGIN, ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

I.P. Rudakova, O. V. Gashkova*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучение действия нового производного ариламидов аминокислот, обладающего высокой антиаритмической активностью, на состояние сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Для исследования антиаритмической активности соединения эксперимент проводился на модели аритмии, вызванной внутривенным введением аконитина. Эффект оценивали по его способности предупреждать возникновение аритмии или удлинять время выживания животных. Кроме того, был проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс и кроликов. Исследуемое соединение и препарат сравнения – лидокаин – вводили животным внутривенно в эффективных антиаритмических дозах.

© Рудакова И.П., Гашкова О.В., 2022

тел. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Рудакова И.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии; Гашкова О.В. – кандидат фармакологических наук, доцент кафедры общей и органической химии].

© Rudakova I.P., Gashkova O.V., 2022

tel. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Rudakova I.P. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Physiology; Gashkova O.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of General and Organic Chemistry].

Результаты. Нитрат орто-толуидида диэтиламиноуксусной кислоты в условиях аконитиновой аритмии проявляет выраженный антиаритмический эффект, под его влиянием наблюдается статистически значимое сокращение длительности приступов аритмии у животных в 2,4 раза по сравнению с контрольными данными и защита от гибели. Соединение не изменяет показатели электрокардиограммы животных, статистически значимых отличий от контрольных результатов не обнаружено.

Выводы. 1. Новое соединение, представляющее собой нитрат орто-толуидида диэтиламиноуксусной кислоты, проявляет выраженный антиаритмический эффект. Вероятно, его можно отнести к антиаритмическим средствам класса IB, так как оно обнаруживает высокую активность на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии.

2. Учитывая, что исследованное соединение сочетает в себе высокую антиаритмическую активность с отсутствием негативного влияния на показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может получить применение как эффективное антиаритмическое лекарственное средство.

Ключевые слова. Аритмия, лидокаин, аконитиновая модель аритмии, электрокардиограмма, эффективная антиаритмическая доза.

Objective. To study the effect of a new derivative of arylamides of aminocarboxylic acids, which has a high antiarrhythmic activity on the state of the cardiovascular system.

Materials and methods. To study the antiarrhythmic activity of the compound, the experiment was carried out on a model of arrhythmia caused by intravenous administration of aconitine. The effect was evaluated by its ability to prevent the occurrence of arrhythmia or to prolong the survival time of animals. In addition, an analysis of the electrocardiogram of awake rats and rabbits was carried out. The test compound and the comparison drug, lidocaine, were intravenously administered to animals in effective antiarrhythmic doses.

Results. Diethylaminoacetic acid ortho-toluidide nitrate under conditions of aconitine arrhythmia shows a pronounced antiarrhythmic effect; under its influence, there is a statistically significant reduction in the duration of arrhythmia attacks in animals by 2.4 times compared with the control as well as protection from death. The compound does not change the parameters of electrocardiogram of animals, no statistically significant differences from the control results were found.

Conclusions. 1. A new compound, diethylaminoacetic acid ortho-toluidide nitrate, exhibits a pronounced antiarrhythmic effect. Probably, it can be attributed to class IB antiarrhythmic drugs, since it exhibits high activity on calcium chloride and aconitine models of arrhythmia.

2. Given that the studied compound combines high antiarrhythmic activity with no negative effect on ECG parameters, a drug based on it can be used as an effective antiarrhythmic drug.

Keywords. Arrhythmia, lidocaine, aconitine model of arrhythmia, electrocardiogram, effective antiarrhythmic dose.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте среди причин инвалидизации и гибели человека. Значительный уровень заболеваемости и летальности от поражений сердечно-сосудистой системы определяется распространенностью различных форм патологии сердца, прежде всего – ишемической болезни сердца. В промышленно развитых странах она встречается у 15–20 % взрослого населения и нередко является причиной внезапной смерти у 2/3

пациентов, скончавшихся от сердечно-сосудистых заболеваний. Примерно 50 % больных, страдающих данными болезнями, становятся инвалидами в трудоспособном возрасте. Постоянно растет заболеваемость и смертность от них среди людей до 35 лет [1, 2]. Течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается появлением нарушений ритма сердца. При этом увеличивается риск внезапной смерти больных вне стационара, где эффективность реанимационных мероприятий существенно ниже, чем в больничных условиях [3, 4].

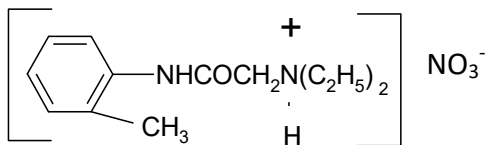
В связи с этим улучшение фармакологических способов устранения и предупреждения аритмий становится необходимым для борьбы с расстройствами ритма сердца [5].

Цель исследования – изучение действия нового производного ариламидов аминокислот, синтезированного на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии, обладающего высокой антиаритмической активностью и безопасностью при использовании, на состояние сердечно-сосудистой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку биологической активности соединений проводили в опытах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 «Правила надлежащей лабораторной практики», а также положениям руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова [6]. Проведенные исследования одобрены комиссией по биоэтике (протокол № 3 от 18.04.2022).

Для исследования избрано соединение, у которого первоначально была установлена величина антиаритмического индекса (АИ), характеризующая широту фармакологического действия вещества в зависимости от величины ЛД₅₀ и ЭД₅₀, – нитрат орто-толуида диэтиламиноуксусной кислоты (соединение ПП-15).



В качестве препарата сравнения был использован лидокаин производства ОАО «БИОХИМИК» (Россия).

Для исследования антиаритмической активности эксперимент проводился на модели нарушения сердечного ритма у бодрствующих крыс, вызванного внутривенным введением химического вещества, для чего была использована аконитиновая модель аритмии. Изучение проводили на нелинейных крысах обоего пола, половозрелых, массой 180–250 г. Перед началом эксперимента у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении электрокардиографом одноканальным ЭКГТ-1/3-07 «АКСИОН» (изготовитель ООО «Концерн «Аксион», Россия). Далее подбиралась доза аконитина, которая во всех случаях инициировала предсердно-желудочковую экстрасистолию. Аконитин производства компании Sigma-Aldrich (США) вводили в хвостовую вену в дозах 40, 30 и 20 мкг/кг. Для исследования была выбрана доза 20 мкг/кг, при которой гибель животных составила лишь 66 % [7], что позволяло изучать действие соединения на продолжительность аритмии у животных. Нарушения ритма сердца начинали формироваться с 1–2-й мин после завершения введения аконитина. ЭКГ регистрировали через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после его введения. Исследуемые соединения вводили внутривенно в эффективных антиаритмических дозах за 2 мин до введения аконитина. Активность исследуемого вещества оценивали по его способности предупреждать возникновение аритмии или удлинять время выживания животных [6].

При оценке нового антиаритмического средства особое значение имеет изучение его воздействия на работу сердца, так как некоторые антиаритмические препараты могут вызывать подавление сократимости миокарда, менять его проводимость, частоту сердечных сокращений. В связи с этим был

проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс и кроликов. Исследуемое соединение, а также препарат сравнения вводили животным внутривенно в эффективных антиаритмических дозах.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Результаты обрабатывались способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антиаритмический индекс (АИ) исследуемого соединения – ГП-15, вычисленный ранее на основе применения модели хлоридкальциевой аритмии, составил 46,4. Это свидетельствует о высокой антиаритмической активности вещества по сравнению с эталонным препаратом лидокаином, АИ которого соответствует 5,1, что в 9,1 раза меньше, чем у нитрата орто-толуидида диэтиламиноуксусной кислоты [9].

Именно это соединение было избрано для последующего исследования. Для оценки активности выбрана модель с использованием химического вещества, аритмогенное действие которого сопряжено с влиянием на мембрану кардиомиоцитов, чтобы получить возможность сделать предположение о возможном механизме действия нового соединения. Исследования проводились на модели

аритмии, вызванной аконитином, который может взаимодействовать с потенциалозависимыми натрий-ионными каналами кардиомиоцитов, что приводит к длительной деполаризации. При этом увеличивается проницаемость мембран для ионов калия, который выходит из клетки, а также и для ионов кальция. Повышение концентрации кальция в клетке провоцирует выброс нейромедиатора ацетилхолина, он реагирует с холинорецепторами постсинаптических мембран, открывая здесь натриевые каналы и создавая новый потенциал действия, что приводит к электрофизиологическим нарушениям в клетках миокарда [10]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Время аритмии после введения аконитина животным в контроле составила $626,5 \pm 95,2$ с. Предварительное введение препарата сравнения лидокаина не только не позволяет снизить продолжительность аритмии, но и увеличивает это время в 1,5 раза в сравнении с контрольным результатом. При этом соединение ГП-15 в условиях аконитиновой аритмии действует довольно активно, под его влиянием наблюдается статистически значимое по сравнению с контролем сокращение длительности приступов аритмии у подопытных животных до $266,5$ с, а также достоверное снижение продолжительности аритмии по сравнению с эффектом лидокаина в 3,5 раза. Кроме того, данное

Таблица 1

Активность соединения ГП-15 при аконитиновой аритмии у крыс, $M \pm m$

Параметр	Количество животных в опыте	Доза ($ЭД_{50}$), мг/кг	Время приступа аритмии, с	Летальность, %
Контроль	10	–	$626,5 \pm 95,2$	70
ГП-15	10	1,4	$266,5 \pm 55,0$ $p < 0,05$ $p' < 0,05$	0 $p < 0,05$ $p' < 0,05$
Лидокаин	10	7,7	$929,7 \pm 263,5$ $p > 0,05$	40 $p > 0,05$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости различий в сравнении с лидокаином.

соединение гарантирует защиту животных от гибели в 100 % случаев, в то время как введение лидокаина не предупреждает гибели крыс. Летальность на фоне приступа аритмии при применении лидокаина составила 40 %, что мало отличается от результата в контрольной группе.

Таким образом, исследуемое соединение проявляет значительный антиаритмический эффект на модели аконитиновой аритмии. В соответствии с полученными данными активность ГП-15 при аконитиновой аритмии может характеризовать его способность блокировать натриевый ток, замедляя деполяризацию мембран кардиомиоцитов.

При приеме антиаритмических препаратов разных групп на ЭКГ зачастую возникают характерные изменения. Например, блокаторы натриевых каналов, вызывающие блокаду быстрого натриевого тока в клетку и торможение быстрой деполяризации предсердий и желудочков, в частности лидокаин, вызывают удлинение $P-Q$ - и $Q-T$ -интервалов; расширение комплекса QRS из-за замедленного распространения возбуждения и реполяризации [11]. В связи с этим была проведена оценка изменений работы сердца опытных животных на основе анализа ЭКГ крыс и кроликов после внутривенного введения соединения ГП-15 в эффективной антиаритмической дозе. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Влияние соединения ГП-15 на показатели ЭКГ у крыс, $M \pm m$

Параметр	Кол-во животных в группе	Показатель ЭКГ				
		Частота сердечных сокращений в мин	Продолжительность интервала PQ, с	Продолжительность QRS, с	Продолжительность интервала QT, с	Амплитуда R, мВ
Контроль (0,9 % р-р NaCl)	10	442,8 ± 17,05	0,04 ± 0,004	0,027 ± 0,003	0,06 ± 0,003	0,26 ± 0,04
ГП-15	10	433,5 ± 16,3 $p > 0,05$	0,038 ± 0,004 $p > 0,05$	0,021 ± 0,002 $p > 0,05$	0,059 ± 0,004 $p > 0,05$	0,31 ± 0,04 $p > 0,05$
Лидокаин	10	373,8 ± 11,3 $p < 0,05$	0,045 ± 0,005 $p > 0,05$	0,021 ± 0,002 $p > 0,05$	0,057 ± 0,004 $p > 0,05$	0,49 ± 0,04 $p < 0,05$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными.

Таблица 3

Влияние соединения ГП-15 на показатели ЭКГ у кроликов, $M \pm m$

Параметр	Кол-во животных в группе	Показатель ЭКГ				
		Частота сердечных сокращений в мин	Продолжительность интервала PQ, с	Продолжительность интервала QRS, с	Продолжительность интервала QT, с	Амплитуда R, мВ
Контроль (0,9 % р-р NaCl)	5	231,2 ± 10,4	0,064 ± 0,005	0,027 ± 0,003	0,112 ± 0,007	0,32 ± 0,05
ГП-15	5	236,3 ± 9,2 $p > 0,05$ $p' < 0,05$	0,049 ± 0,003 $p < 0,05$ $p' < 0,05$	0,027 ± 0,003 $p > 0,05$ $p' < 0,05$	0,116 ± 0,006 $p > 0,05$ $p' > 0,05$	0,35 ± 0,06 $p > 0,05$ $p' > 0,05$
Лидокаин	5	259,0 ± 6,9 $p = 0,05$	0,06 ± 0 $p > 0,05$	0,02 ± 0 $p > 0,05$	0,11 ± 0,006 $p > 0,05$	0,27 ± 0,04 $p' > 0,05$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости различий в сравнении с лидокаином.

В результате анализа ЭКГ бодрствующих крыс обнаружено, что внутривенное введение животным препарата сравнения в эффективной антиаритмической дозе приводит к отдельным изменениям ЭКГ. Лидокаин оказывает отрицательное хронотропное действие. Он уменьшает частоту сердечных сокращений в 1,2 раза. Это изменение статистически значимо в сравнении с контрольным результатом. Отмечается также незначительное повышение амплитуды зубца R. При введении крысам исследуемого соединения ГП-15 отклонений параметров ЭКГ обнаружено не было. Частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, высота зубца R не отличаются от значений данных показателей в контрольной серии опытов.

В опытах на бодрствующих кроликах также было установлено, что соединение ГП-15 не изменяет величину показателей электрокардиограммы животных, статистически значимых отличий от контрольных результатов обнаружено не было.

Таким образом, установлено, что соединение ГП-15 при внутривенном введении в эффективной антиаритмической дозе как мелким, так и крупным экспериментальным животным значительных изменений параметров ЭКГ не вызывает, частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, величина зубца R не отличаются от соответствующих значений этих показателей в контрольной серии опытов.

Выводы

1. Новое соединение, представляющее собой нитрат орто-толуида диэтиламиноуксусной кислоты, проявляет выраженный антиаритмический эффект. Вероятно, его можно отнести к антиаритмическим средствам класса IB, так как оно обнаруживает высокую активность на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии.

2. Учитывая, что исследованное соединение сочетает в себе высокую антиаритмиче-

скую активность с отсутствием негативного влияния на показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может получить применение как эффективное антиаритмическое лекарственное средство.

Библиографический список

1. Шальнова С.А., Деев С.А., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018; 1: 4–9.
2. Zaman S., Goldberger J.J., Kovoov P. Sudden death risk-stratification in 2018–2019: the old and the new. Heart, Lung and Circulation 2019; 1: 57–64.
3. Бокерия О.Л., Бинишвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. Анналы аритмологии 2013; 2: 69–79.
4. Швалев В.Н., Рогоза А.Н., Тарский Н.А. Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастных нейродистрофических изменений организма. Тихоокеанский медицинский журнал 2017; 1: 42–51.
5. Дошицин В.Л. Спорные вопросы лекарственной терапии аритмий сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2015; 3: 147–150.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944.
7. Бороненкова Е.С. Антиаритмическая активность новых производных изохинолина: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск 1996; 21.
8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология 2007; 3–4: 2090–2120.
9. Рудакова И.П., Гаикова О.В., Чернышкова Л.А. Исследование аритмогенного действия нового производного орто-толуида диэтиламиноуксусной кислоты, проявившего антиаритмическую активность.

Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; 2 (11): 204–206.

10. Бигус С.К., Галенко-Ярошевский П.А., Суздальев К.Ф. Острая токсичность и антиаритмические свойства производного индола SS-68 в условиях аконитиновой и хлоридкальциевой моделей аритмий. Новые технологии 2012; 4: 236–238.

11. Патопфизиология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; пер. с англ. 3-е изд., испр. и перераб. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний 2010; 672.

REFERENCES

1. Shal'nova S.A., Deyev S.A., Oganov R.G. Factors affecting mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2018; 1: 4–9 (in Russian).

2. Zaman S., Goldberger J.J., Koor P. Sudden death risk-stratification in 2018–2019: the old and the new. *Heart, Lung and Circulation* 2019; 1: 57–64.

3. Bokeriya O.L., Biniashvili M.B. Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly aritmologii* 2013; 2: 69–79 (in Russian).

4. Shvaley V.N., Rogoza A.N., Tarskiy N.A. Sudden cardiac death and morphofunctional diagnosis of previous age-related neurodystrophic changes in the body. *Tikbookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 1: 42–51 (in Russian).

5. Dosbitsin V.L. Controversial issues of drug therapy for cardiac arrhythmias. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* 2015; 3: 147–150 (in Russian).

6. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Pod red.

A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2012; 944 (in Russian).

7. Boronenkova E.S. Antiarrhythmic activity of new isoquinoline derivatives: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Tomsk 1996; 21 (in Russian).

8. Prozorovskiy V.B. Statistical processing of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 3–4: 2090–2120 (in Russian).

9. Rudakova I.P., Gashkova O.V., Chekryshkina L.A. Study of the arrhythmogenic effect of a new derivative of diethylaminoacetic acid orthotoluidide, which has shown antiarrhythmic activity. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2015; 2 (11): 204–206 (in Russian).

10. Bigus S.K., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Suzdalev K.F. Acute toxicity and antiarrhythmic properties of the indole derivative SS-68 under conditions of aconitine and calcium chloride models of arrhythmias. *Novyye tekhnologii* 2012; 4: 236–238 (in Russian).

11. Pathophysiology of the cardiovascular system. Pod red. L. Lilli; per. s angl. 3-e izd., ispr. i pererab. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy 2010; 672 (in Russian).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.05.2022

Одобрена: 10.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Рудакова, И.П. Оценка влияния нового производного 2-(диэтиламино)-п-(о-толуил) ацетамида, проявившего антиаритмический эффект при нарушениях сердечного ритма периферического происхождения, на сердечно-сосудистую систему / И.П. Рудакова, О.В. Гашкова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 58–64. DOI: 10.17816/pmj39458-64

Please cite this article in English as: Rudakova I.P., Gashkova O.V. Assessment of impact of a new derivative 2-(diethylamino)-N-(o-toluy)l acetamide, manifesting antiarrhythmic effect in heart rhythm disorders of peripheral origin, on cardiovascular system. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 58-64. DOI: 10.17816/pmj39458-64