

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.224.615.216.001.891.53

DOI: 10.17816/pmj411154-161

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2-(Н-БУТИЛПИРРОЛИДИН)-N-(2-БРОМФЕНИЛ)КАРБОКСАМИДА ГИДРОХЛОРИДА

И.П. Рудакова, С.В. Чащина, А.В. Старкова*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация

STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY 2-(N-BUTYLPYRROLIDINE)- N-(2-BROMOPHENYL)CARBOXAMIDE HYDROCHLORIDE

I.P. Rudakova, S.V. Chashchina, A.V. Starkova*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучение эффективности нового производного 2-(алкилпирролидин)-N-(арил)карбоксамиды, обладающего высокой антиаритмической активностью.

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

© Рудакова И.П., Чащина С.В., Старкова А.В., 2024

тел. +7 912 483 57 36

e-mail: perm@pfa.ru

[Рудакова И.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Чащина С.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии, ORCID: 0000-0003-4427-310X; Старкова А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии, ORCID: 0009-0004-2545-5180].

© Rudakova I.P., Chashchina S.V., Starkova A.V., 2024

tel. +7 912 483 57 36

e-mail: perm@pfa.ru

[Rudakova I.P. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Physiology, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Chashchina S.V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology, ORCID: 0000-0003-4427-310X; Starkova A.V. – MD, PhD, Professor of the Department of Physiology, ORCID: 0009-0004-2545-5180].

Результаты. 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид в условиях аконитиновой аритмии обеспечивает статистически значимое по сравнению с контролем ограничение длительности приступов аритмии у экспериментальных животных в 1,7 раза и также снижение продолжительности аритмии по сравнению с лидокаином в 2,5 раза; кроме того, данное соединение гарантирует защиту животных от гибели в 100 % случаев. При создании аритмии, вызванной введением адреналина, соединение не предупреждает появление расстройства ритма сердца. Кроме того, показатели электрокардиограммы животных практически не меняются.

Выводы. 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид (соединение К-23) проявляет выраженную активность на моделях аритмии, вызванной введением аконитина и хлорида кальция, что может свидетельствовать о его способности затруднять натриевый ток через клеточную мембрану, замедляя деполяризацию кардиомиоцитов.

Поскольку исследованное соединение демонстрирует высокую антиаритмическую активность, не изменяя при этом показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может оказаться эффективным.

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

Objective. To study the efficacy of a new derivative 2-(alkylpyrrolidine)-N-(aryl)carboxamide with high antiarrhythmic activity.

Materials and methods. To study the antiarrhythmic activity of the compound, the experiment was carried out on models of arrhythmia caused by intravenous administration of aconitine and adrenaline. The effect was estimated by its ability to prevent the onset of arrhythmia, prolong the survival time of the animals or by the duration of an arrhythmia attack. In addition, the electrocardiogram of awake rats was analyzed. The studied compound and the comparison drug (lidocaine) were injected to the animals intravenously in effective antiarrhythmic doses.

Results. In aconitine arrhythmia 2-(n-butylpyrrolidine)-N-(2-bromophenyl) carboxamide hydrochloride provides statistically significant limitation of the duration of arrhythmia attacks in experimental animals (1.7 times) in comparison with the control and also reduction of arrhythmia duration in comparison with lidocaine (2.5 times); besides, this compound guarantees animals' survival in 100 % of cases. When causing arrhythmia by adrenaline administration, the compound does not prevent the occurrence of cardiac rhythm disorder. The electrocardiogram readings of animals do not change significantly.

Conclusions. 2-(n-butylpyrrolidine)-N-(2-bromophenyl) carboxamide hydrochloride (compound K-23) shows visible activity in models of arrhythmia caused by administration of aconitine and calcium chloride, which may indicate its ability to impede the sodium flow through the cell membrane by slowing depolarization of cardiomyocytes.

Since the compound studied, demonstrates high antiarrhythmic activity without changing the ECG readings, the drug created on its basis may be effective.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы в течение многих десятилетий занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности в мире. Нарушения ритма сердца являются одними из наиболее частых проявлений этих заболеваний. Сре-

ди факторов, влияющих на рост их распространенности, можно выделить увеличение продолжительности жизни населения и рост заболеваемости органов системы кровообращения [1; 2]. Главные методы лечения нарушений сердечного ритма – хирургические вмешательства и медикаментозная терапия антиаритмическими препаратами.

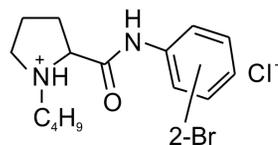
При этом фармакотерапия остается преобладающим способом лечения больных с аритмиями [3]. Следовательно, проблема выбора адекватной антиаритмической терапии остается актуальной и вызывает значительный интерес.

Цель исследования – изучение действия нового производного 2-(алкилпирролидин)-N-(арил)карбоксамида, обладающего высокой антиаритмической активностью и синтезированного на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии (Д.В. Калинин – доктор химических наук, руководитель исследовательской группы Института фармацевтической и лекарственной химии Мюнстерского университета, Германия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку биологической активности соединений проводили в экспериментах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области. Содержание животных отвечало 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 [4]. Проведенные исследования одобрены комиссией по биоэтике (протокол № 8 от 20.01.2023).

Для исследования выбрано соединение, у которого первоначально был рассчитан антиаритмический индекс (АИ), зависящий от величин среднесмертельной и эффективной терапевтической доз 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид (соединение К-23).



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

Для исследования антиаритмической активности опыты проводились на моделях нарушения сердечного ритма у бодрствующих животных, вызванного внутривенным введением химических веществ, в частности были использованы аконитиновая и адреналиновая модели аритмии.

Изучение антиаритмической активности соединения на модели аритмии, вызванной введением аконитина, проводили на нелинейных крысах обоего пола, половозрелых, массой 180–250 г. В ходе эксперимента у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении электрокардиографом одноканальным ЭКГТ-1/3-07 «АКСИОН» (изготовитель ООО «Концерн «Аксион», Россия). Доза аконитина, которая стимулировала формирование предсердно-желудочковой экстрасистолии, выбиралась экспериментально. Аконитин производства компании Sigma-Aldrich (США) вводили в хвостовую вену. В итоге была выбрана доза 20 мкг/кг. Гибель животных при этом составила 60 %¹, что позволяло изучать воздействие соединения на длительность аритмии у животных. Нарушения ритма сердца появлялись через 1–2 мин после введения аконитина. ЭКГ регистрировали в течение 20 мин. Исследуемое соединение вводили внутривенно в эффективной антиаритмической дозе за 2 мин до введения аконитина. Активность вещества оценивали по его способности предупреждать разви-

¹ Бороненкова Е.С. Антиаритмическая активность новых производных изохинолина: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск 1996; 21.

тие аритмии или увеличивать время выживания животных [4].

Исследование антиаритмической активности соединения на модели аритмии, вызванной введением адреналина, проводили на бодрствующих кроликах породы шиншилла массой 4,5–5 кг. В краевую вену уха вводили адреналина в дозе 15 мкг/кг для оценки реакции сердца, которую регистрировали с помощью ЭКГ во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа одноканального ЭК1Т-1/3-07 «АКСИОН» (изготовитель ООО «Концерн “Аксион”», Россия). После восстановления сердечного ритма внутривенно вводили исследуемое соединение в дозе, равной ЭД₅₀, а через 3 мин – вновь адреналин [4]. Антиаритмическое действие оценивали по длительности приступа аритмии.

При изучении эффективности нового антиаритмического средства имеет смысл оценить его влияние на работу сердца, так как отдельные антиаритмические препараты могут вызывать изменения его физиологических свойств. Поэтому был проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс. 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 обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении антиаритмической активности производных 2-(алкилпирролидин)-N-(арил)карбоксамида установлено, что соединения этой группы проявляют довольно высокую антиаритмическую активность.

Среди этих соединений обнаружено вещество с максимальной антиаритмиче-

ской активностью – К-23, ЭД₅₀ которого составляет 3,2 мг/кг, а антиаритмический индекс – 13,6.

Таким образом, относительная активность 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил) карбоксамида гидрохлорида выше активности лидокаина в 2,7 раза². Кроме того, была поставлена задача определить степень защиты сердца от фибрилляции, появляющейся после нарушения кровотока в коронарной артерии с помощью данного соединения. Анализ ЭКГ, регистрировавшейся во время исследования на модели острой коронарной окклюзии у бодрствующих крыс, позволил установить, что соединение К-23 препятствует формированию фибрилляции желудочков. Этот факт существенно отличает его эффективность не только от контрольных результатов, но и от активности лидокаина [6].

Чтобы получить возможность предположить вероятный механизм действия нового соединения, исследовалась его антиаритмическая активность на моделях с применением химических веществ, аритмогенное влияние которых связано с действием на мембрану кардиомиоцитов. Исследования проводили на модели аритмии, инициированной аконитином, который может взаимодействовать с потенциалозависимыми натрий-ионными каналами кардиомиоцитов, что приводит к длительной деполяризации. При этом возрастает проницаемость мембран для ионов калия, который выходит из клетки, а также для ионов кальция. Увеличение концентрации кальция в клетке стимулирует выделение ацетилхолина, который реагирует с холинорецепторами постсинаптических мембран, открывая

² Калинин Д.В., Панцуркин В.И., Сыропятов Б.Я., Рудакова И.П., Вахрин М.И. 2'-броманилид N-бутилпирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид, проявляющий антиаритмическую активность. Патент РФ №2504539; 2014.

здесь натриевые каналы и создавая новый потенциал действия, что приводит к электрофизиологическим нарушениям в клетках миокарда [7; 8]. 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 снижает продолжительность аритмии, но и увеличивает это время в 1,5 раза в сравнении с контрольным результатом. При этом соединение К-23 в условиях аконитиновой аритмии работает довольно активно, под его влиянием отмечается статистически значимое, по сравнению с контролем, ограничение длительности приступов аритмии у испытуемых животных до 366,7 с, а также достоверное снижение продолжительности аритмии, по сравнению с эффектом лидокаина, в 2,5 раза. Кроме того, данное соединение гарантирует защиту животных от гибели в 100 % случаев, в то время как использование лидокаина не предупреждает их гибель. Летальность на фоне приступа аритмии при употреблении лидокаина составила 40 %, что мало отличается от результата в контроле.

Кроме того была применена модель аритмии с использованием адреналина, который создает аритмогенный эффект, вызванный повышением активности симпатической нервной системы и содержания

катехоламинов, вызывающих опосредованную возбуждением β -адренорецепторов активацию медленных трансмембранных кальциевых каналов, что провоцирует формирование эктопической активности водителей ритма сердца [9; 10]. Из результатов эксперимента следует, что при создании аритмии, вызванной введением адреналина, вещество К-23 не предупреждает появление расстройства ритма сердца у бодрствующих кроликов. Кроме того, при использовании данного соединения время адреналиновой аритмии немного возрастает по сравнению с контрольными данными. Результаты приведены в табл. 2.

Таким образом, исследуемое соединение обнаруживает значительный антиаритмический эффект на модели аконитиновой аритмии. В соответствии с полученными данными активность К-23 при аконитиновой аритмии может характеризовать его способность блокировать натриевый ток, замедляя деполяризацию мембран кардиомиоцитов.

При приеме антиаритмических препаратов различных групп на ЭКГ нередко появляются характерные изменения. В связи с этим была проведена оценка изменений работы сердца опытных животных на основе анализа ЭКГ крыс после внутривенного введения соединения К-23 в эффективной антиаритмической дозе. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 1

Влияние соединения К-23 на течение аконитиновой аритмии у крыс, $M \pm m$

Соединение / препарат	Количество животных в опыте	Доза ($ЭД_{50}$), мг/кг	Продолжительность аритмии, с	Гибель, %
Контроль	10	–	$626,5 \pm 95,2$	70
К-23	10	3,2	$366,7 \pm 30,4$ $p = 0,023$ $p' = 0,047$	$p = 0,0002$ $p' = 0,024$
Лидокаин	10	7,7	$929,7 \pm 263,5$ $p = 0,248$	40 $p = 0,196$

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

Таблица 2

Влияние соединения К-23 на развитие адреналиновой аритмии у кроликов, $M \pm m$

Соединение / препарат	Доза, мг/кг	Число животных	Предупреждение аритмии, % от числа опытов			Продолжительность аритмии, с	
			полное	частичное	всего	контроль	опыт
К-23	6,4	5	0	0	0	242,0 ± 17,4	297,0 ± 17,4 $p = 0,365$ $p' = 0,121$
Лидокаин	7,7	5	0	0	0	190,0 ± 14,5	152,0 ± 13,5 $p = 0,091$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости различий по сравнению с лидокаином.

Таблица 3

Влияние соединения К-23 на показатели ЭКГ у крыс, $M \pm m$

Соединения / препарат	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	0,03 ± 0,003	0,06 ± 0,003	0,26 ± 0,04
К-23	10	445,3 ± 7,0 $p = 0,614$	0,06 ± 0,005 $p = 0,018$	0,03 ± 0,01 $p = 0,849$	0,07 ± 0,01 $p = 0,614$	0,32 ± 0,04 $p = 0,347$
Лидокаин	10	373,8 ± 11,3 $p = 0,003$	0,05 ± 0,005 $p = 0,220$	0,02 ± 0,002 $p = 0,664$	0,06 ± 0,004 $p = 0,480$	0,49 ± 0,04 $p = 0,018$

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

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 и некоторое увеличение амплитуды зубца R. Отклонения параметров ЭКГ при введении соединения К-23 незначительны, в частности отмечается

небольшое, по сравнению с контрольным результатом, удлинение интервала PQ, что свидетельствует о замедлении проведения возбуждения от синусового узла к атриовентрикулярному, частота сердечных сокращений, время интервалов QRS, QT, высота зубца R не отличаются от данных показателей в контрольной серии опытов.

Выводы

1. 2-(н-бутилпиirroлидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамид гидрохлорид (соединение

К-23) проявляет выраженную активность на моделях аритмии, вызванной введением аконитина и хлорида кальция, что может свидетельствовать о его способности затруднять натриевый ток через клеточную мембрану, замедляя деполяризацию кардиомиоцитов.

2. Поскольку исследованное соединение демонстрирует высокую антиаритмическую и антифибрилляторную активность, не изменяя при этом показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может оказаться эффективным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения 2019; 1: 56–63. / *Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. Medicina i organizacija zdravooobranenija* 2019; 1: 56–63 (in Russian).
2. Spiteri J.V., Brockdorff P. Economic development and health outcomes: Evidence from cardiovascular disease mortality in Europe. Elsevier Social Science & Medicine 2019; 224: 37–44.
3. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. 2-е изд. Т. 5. М.: МЕДПРАКТИКА-М 2022; 596. / *Ardashev A.V. Clinical arrhythmology. 2nd edition. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M 2022; 5: 596 (in Russian).*
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944. / *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2012; 944 (in Russian).*
5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркологи́я 2007; 3–4: 2090–2120. / *Prozorovskiy V.B. Statistical processing of the results of pharmacological studies. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 3–4: 2090–2120 (in Russian).
6. Рудакова И.П., Калинин Д.В., Сыропятов Б.Я. Исследование антиаритмической и антифибрилляторной активности нового производного ариламидов азациклоалканкарбоновых кислот. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств 2015; 5 (10): 4–8. / *Rudakova I.P., Kalinin D.V., Syropjatov B.Ja. Study of the antiarrhythmic and antifibrillatory activity of a new derivative of arylamides of azacycloalcanecarboxylic acids. Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv* 2015; 5 (10): 4–8 (in Russian).
7. Богус С.К., Галенко-Ярошевский П.А., Суздаев К.Ф. Острая токсичность и антиаритмические свойства производного индола SS-68 в условиях аконитиновой и хлорид-кальциевой моделей аритмий. Новые технологии 2012; 4: 236–238. / *Bogus 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).
8. Шеффер Т.Н. Отравление аконитом. Вестник Клинической больницы 2012; 51 (1–3): 86–87. / *Shefer T.N. Aconite poisoning. Vestnik Klinicheskoy bol'nicy* 2012; 51 (1–3): 86–87 (in Russian).
9. Крылова Е.В., Морозов И.Д. Исследование антиаритмического действия маточного молочка пчёл и убихинона-10. Вестник Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского 2011; 2: 262–265. / *Krylova E.V., Morozov I.D. Study of the antiarrhythmic effect of bee royal jelly and ubiquinone-10. Vestnik Nizhegorod-*

skogo un-ta im. N.I. Lobachevskogo 2011; 2: 262–265 (in Russian).

10. *Shen M.J., Zipes D.P.* Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation research* 2014; 114 (6): 1004–1021.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Перм-

ского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 23.10.2023

Одобрена: 07.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Рудакова, И.П. Изучение антиаритмической активности 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорида / И.П. Рудакова, С.В. Чащина, А.В. Старкова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 154–161. DOI: 10.17816/pmj411154-161

Please cite this article in English as: Rudakova I.P., Chashchina S.V., Starkova A.V. Study of antiarrhythmic activity 2-(n-butylpyrrolidine)-N-(2-bromophenyl)carboxamide hydrochloride. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 154-161. DOI: 10.17816/pmj411154-161