

УДК 615.015:547.785.5

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ, УДЛИНЯЮЩИХ ЭФФЕКТИВНЫЙ РЕФРАКТЕРНЫЙ ПЕРИОД, СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Т.А. Мухтаров, В.В. Гурова, Н.А. Гурова

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

SEARCH FOR THE COMPOUNDS WHICH PROLONG EFFICIENT REFRACTORY PERIOD AMONG AMINOBENZOTHIAZOLES DERIVATIVES

T.A. Mukhtarov, V.V. Gurova, N.A. Gurova

*Volgograd State Medical University, Volgograd
E-mail: teamka@bk.ru*

В статье приводится обзор экспериментального исследования *in vitro* на выявление у производных аминобензимидазола свойства удлинять эффективный рефрактерный период изолированных предсердий у крыс. Дана сравнительная характеристика этих соединений по отношению к амиодарону.

Ключевые слова: аминобензимидазол, амиодарон, изолированные предсердия, навязанный ритм.

Бензимидазолы, являясь основой многих активных соединений, обладают широким диапазоном фармакодинамических свойств, в том числе и кардиотропными. Так в исследованиях V. Galaliene показана антиаритмическая активность 1-ацетил-5,6-диметокси-2-(метилтио) бензимидазола [5]. Противоишемическая активность выявлена у соединения NS 1619 (1,3-дигидро-1-[2-гидрокси-5-(трифторметил) фенил]-5-(трифторметил)-2Н-бензимидазол-2-он) в опытах Wrzosek A. [6]. S. Miuga исследовал некоторые производные азилсартана (1-[[2'-(2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ил) [1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-2-этокси-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота) на антигипертензивную активность [3].

Исследование кардиотропных свойств бензимидазолов активно проводится на кафедре фармакологии ВолГМУ. Были выявлены антиаритмические и антифибрил-

The article reviews the experimental research *in vitro* on a revelation of effective refractory period prolongation properties in aminobenzothiazoles derivatives for isolated atrium of rats. We have provided the comparative characteristics of these compounds in relation with amiodarone.

Keywords: aminobenzothiazole, amiodarone, isolated atrium, paced rhythm

ляторные, а также противоишемические [1,3] свойства этих соединений.

Целью настоящего исследования стал поиск веществ среди производных аминобензимидазола, способных увеличивать эффективный рефрактерный период.

Способность увеличивать эффективный рефрактерный период производных аминобензимидазола изучали на изолированных предсердиях крыс и оценивали по усвоению навязанного ритма [6]. У крысы извлекали сердце, выделяли изолированные предсердия и фиксировали их в ванночке с оксигенируемым питательным раствором Кребса (NaCl–120 мМ, KCl–4,8 мМ, KH₂PO₄–1,2 мМ, MgSO₄–2,5 мМ, NaHCO₃–25 мМ, CaCl₂–2,6 мМ, глюкоза–5,4 мМ, pH–7,4, t=24°C). Один край препарата предсердий крепился к неподвижному электроду, другой – к рычагу механического преобразователя силы и второму сво-

бодному электроду (установка для исследований на изолированных органах, UGO BASILE, Италия). Препараты предсердий стимулировали импульсным током частотой 3 Гц, длительностью 5 мс, амплитудой, в 2 раза превышающую пороговую (электростимулятор ЭС-50-1, Россия). На быстродействующем регистрирующем приборе записывали сокращения препарата предсердий в изотоническом режиме при диастолической нагрузке в 0,5 г.

Были исследованы 5 производных аминобензимидазола под лабораторным шифром АЖ, синтезированных В.А. Анисимовой и О.Н. Жуковской (НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону, Россия). В качестве препарата сравнения было выбрано антиаритмическое средство амиодарон.

Для испытуемых производных аминобензимидазола определяли минимальную эффективную концентрацию (МЭК) соединения, т.е. ту концентрацию, которая вызывает изменения навязанного ритма в течение 15-секундного периода стимуляции. Эффекты исследуемых химических соединений изучали в диапазоне концентраций 10⁻⁵–10⁻³ М.

Исследования проводились на 15 неинбредных крысах-самках (ФГУП ПЛЖ «Раппалово» РАМН) весом 230–280 грамм. Животные содержались в условиях вивария ВолгГМУ в соответствии с ГОСТ Р 50258-

92. Исследование проводилось в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (приказ Минздрава РФ № 708н, 2010 г.), с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Исследования одобрены Этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 126-2011 от 02.02.2011).

Статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Возбудимость миокарда является косвенным показателем рефрактерности, поэтому ее изменение под действием лекарственных средств может служить в качестве оценки антиаритмической активности новых химических веществ. В таблице приведены результаты, показывающие влияние изученных производных аминобензимидазола на усвоение навязанного ритма изолированными предсердиями (табл. 1). Наиболее активным показало себя соединение АЖ-0004, превосходящее амиодарон по величине МЭК в 1,7 раз. Активность соединения АЖ-0001 превысила активность амиодарона в 1,3 раза. Соединения АЖ-0002 и АЖ-0005 по эффекту примерно равны активности амиодарона. Активность соединения АЖ-0003 в 2,3 раза уступила препарату сравнению.

Таблица 1 – Влияние некоторых производных аминобензимидазола на усвоение навязанного ритма препаратов изолированных предсердий крыс (МЭК, моль/л)

Соединение	МЭК	Соединение	МЭК
АЖ-0004	1,0 × 10 ⁻⁴	АЖ-0005	1,5 × 10 ⁻⁴
АЖ-0001	1,3 × 10 ⁻⁴	АЖ-0003	4,0 × 10 ⁻⁴
АЖ-0002	1,5 × 10 ⁻⁴	Амиодарон	1,7 × 10 ⁻⁴

Выводы

Среди новых производных аминобензимидазола было выявлено соединение под лабораторным шифром АЖ-0004, которое по влиянию на усвоение навязанного ритма препаратов изолированных предсердий крыс превосходило амиодарон в 1,7 раз. МЭК данного соединения составила 1,0 × 10⁻⁴ М.

Библиографический список

1. Гурова Н. А., Спасов А. А., Анисимова В. А. Антифибрилляторная активность производного имидазобензимидазола соединения ру-353 // Трансляционная медицина. 2012. №5(16). С. 5-8.
2. Зайдлер Я.И. Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических состояний. – М., 1967. – Ч. 3. – 46 с.
3. Патент на изобретение RUS 2477130 12.07.2011 / Спасов А.А., Анисимова В.А., Гурова Н.А. и др. Средство, обладающее антиаритмическим, антифибрилляторным, противоишемическим действием, и фармацевтическая композиция на его основе // Патент России. 2011.
4. Ability of the new AT1 receptor blocker azilsartan to block angiotensin II-induced AT1 receptor activation after wash-out / S. Miura, Y. Matsuo, A. Nakayama et al. // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2014. – №1(15). – P. 7-12.
5. Effects of calcium antagonists and agonists on isolated human v. saphena magna used for coronary artery bypass grafting and guinea pig's papillary muscle / V. Garaliene, V. Barsys, P. Jakuska et al. // Arzneimittelforschung. – 2011. – №7(61). – P. 386-392.
6. Wrzosek A. The potassium channel opener NS1619 modulates calcium homeostasis in muscle cells by inhibiting SERCA // J.Cell. Calcium. – 2014. – №1(56). – P. 14-24.

* * *

Мухтаров Тимур Алишерович – студент Волгоградского государственного медицинского университета. Область научных интересов: фармакология. E-mail: teatka@bk.ru.

Гурова Валерия Витальевна – студент Волгоградского государственного медицинского университета. Область научных интересов: фармакология. E-mail: lerushkin92@mail.ru

Гурова Наталья Алексеевна – старший преподаватель кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук Волгоградского государственного медицинского университета. Область научных интересов: фармакология. E-mail: gurova.volgmed@mail.ru.