

**Образец аннотации диссертации****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИАРИТМИЧЕСКОГО  
ДЕЙСТВИЯ ЛИДОКАИНА И НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ИНДОЛА****Исполнитель:**

*Ф.И.О.* – Таранова Оксана Анатольевна;

*Форма обучения в аспирантуре, наименование кафедры* – аспирант кафедры фармакологии очной формы обучения;

*Название вуза и год его окончания* – ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2016 год;

*Специальность по диплому при окончании вуза* – лечебное дело;

*Специальность, полученная после окончания вуза (в соответствии с удостоверением об окончании клинической ординатуры и дипломом о профессиональной переподготовке ПП-I № 451145)* – кардиология.

**Научный руководитель:**

*Ф.И.О.* – Иванова Ирина Ивановна;

*Место работы и должность* – кафедра фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, профессор кафедры;

*Ученая степень* – доктор медицинских наук;

*Ученое звание* – профессор.

**Сроки выполнения диссертации:** 09.2022 г. – 09.2025 г.

**Группа научных специальностей:** 3.3. Медико-биологические науки

**Научная специальность:** 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы диссертации**

Новые гетероциклические производные индола с лабораторным шифром SBT-151 [гидрохлорид N-(2-{1-алкил-1H-индол-3-ил}-1-{4-алкилпиперазин-1-карбонил}-винил)-2-фторбензамида] и SBT-818 [гидрохлорид 3-(1-{2-гидрокси-3-пиперидин-1-ил-пропил}-1H-индол-3-ил)-1-фенил-пропена] обнаружили в экспериментах на животных высокую анестезирующую активность, превосходящую таковую лидокаина в условиях поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и эпидуральной анестезии (Б.А. Бессонова и соавт., 2019; И.А. Баракина и соавт., 2021; Б.А. Бессонова, 2021).

Сочетание местноанестезирующих и антиаритмических свойств является общепризнанным фактом, традиционно объясняющимся стабилизирующим влиянием местных анестетиков на мембрану кардиомиоцитов (Д.А. Харкевич, 2006; М.Д. Машковский 2008).

Однако, как показали исследования, проведенные ранее на модели нейрогенной фибрилляции предсердий (НФП), антиаритмическое влияние местных анестетиков лидокаина, дикаина, леокаина и анилокаина в большей

степени коррелировало не с кардиотропной, а с их ваголитической активностью (И.И. Иванова и соавт., 2021; Т.А. Петрова и соавт., 2021, 2022). На основании полученных фактов было высказано предположение, что угнетение анестетиками быстрого  $\text{Na}^+$ -тока происходит не только в кардиомиоцитах, но и в нейронах вегетативной нервной системы, опосредующей различные аритмогенные влияния на электрогенез миокарда.

Так, например, хорошо известно, что избыточная активность блуждающего нерва (БН) приводит к преждевременной реполяризации предсердий (Б. Гоффман, П. Крейнфилд, 2019; Ю.Р. Кондрашов, П.А.Петренко, 2020; Ю.Р. Кондрашов, 2021), а действие катехоламинов или симпатических нервов – к активации входящих ионных токов в виде ранней или задержанной постдеполяризации миокарда (А.К. Гренадер, 2012; В.Дж.Мандел, 2020). И в том, и в другом случае происходит прогрессирующее снижение порога возбуждения сердечной мышцы (Ю.Р.Кондрашов, 2018; В.Дж. Мандел, 2019). Поэтому при критическом сближении во времени входящих и выходящих ионных токов возможно снижение порога деполяризации до нулевого уровня и самовозбуждение сократительного миокарда по типу триггерной активности.

В свете излагаемого подхода становится понятным сочетание антиаритмических и местноанестезирующих свойств многих антиаритмических средств, так как угнетение афферентного и эфферентного звена вносит дополнительный вклад в терапевтическое действие этих веществ, выключая рефлекторные механизмы аритмогенного влияния вегетативной нервной системы.

Выраженное местноанестезирующее действие соединений SBT-151 и SBT-818 позволяет предполагать наличие у них антиаритмического влияния, обусловленного подавлением ионной проницаемости мембраны не только в кардиомиоцитах, но и в нейронах вегетативной нервной системы.

Исходя из вышеизложенного, следует признать актуальным изучение антиаритмического действия SBT-151 и SBT-818, а также исследование их мембранотропной активности в изолированных нейронах.

**Цель исследования** – сравнительный анализ антиаритмического влияния гетероциклических производных индола и лидокаина на моделях предсердных, желудочковых и смешанных аритмий сердца.

**Задачи исследования:**

- 1) проанализировать антиаритмическое действие SBT-151 и SBT-818 при НФП;
- 2) сопоставить антиаритмическое действие производных индола (SBT-151, SBT-818) и лидокаина в условиях НФП;
- 3) проанализировать структуру хронотропного эффекта (ХЭ) БН и параметров функционального состояния сердца при воздействии SBT-151 и SBT-818;
- 4) оценить динамику трансмембранных ионных токов в изолированных нейронах ганглиев моллюсков при действии SBT-151 и SBT-818;

5) получить сравнительную оценку мембранотропного влияния лидокаина и наиболее перспективного SBT-151;

6) получить сравнительную характеристику антиаритмического влияния SBT-151 и лидокаина на моделях желудочковых и смешанных аритмий, вызванных сверхчастой электрической стимуляцией миокарда или введением в кровь химических веществ.

**Исучаемые явления:** фибрилляция предсердий, желудочковая фибрилляция, предсердно-желудочковые аритмии, возбудимость миокарда, автоматия сердца, проводимость миокарда, возбудимость блуждающего нерва, вагусный хронотропный эффект, мембранотропное влияние, антиаритмическое действие.

**Объект исследования:** беспородные кошки (n=50), крысы (n=250), кролики (n=40), изолированные нейроны (n=80) брюхоногого моллюска прудовика *Lymnaea stagnalis*.

**Методы исследования:**

1) электрофизиологические – электрокардиография, фазовый анализ структуры хронотропного эффекта блуждающего нерва (Ю.Р.Шейх-Заде, И.Л.Чередник, 2010), измерение возбудимости и проводимости миокарда (H.G.Strauss et al., 1993, 1996; D.G.Benditt et al., 2011), внутриклеточная перфузия изолированных нейронов и фиксация мембранного потенциала (П.Г.Костюк, О.А.Крышталь, 2011; С.С.Бутакова, Ю.Д.Игнатов, 2011);

2) моделирование сердечных аритмий – нейрогенная фибрилляция предсердий (Ю.Р.Шейх-Заде, И.Л.Чередник, 2010), хлоридкальциевая фибрилляция желудочков (Г.Н.Агафонова, В.Н.Салаяев, 1978; Н.В.Каверина, З.П.Сенова, 1981; Н.В.Каверина, С.Ю.Бердяев, Е.П.Кищук и соавт., 1998, 2005), хлоридбариевая аритмия сердца (G.Papp, L.Szekeres, N.Smolensky, 1967; Н.В.Каверина, З.П.Сенова, 1981; Н.В.Каверина, С.Ю.Бердяев, Е.П.Кищук и соавт., 1998, 2008), аконитиновая аритмия сердца (Н.В.Каверина, З.П.Сенова, 1981; Н.В.Каверина, С.Ю.Бердяев, Е.П.Кищук и соавт., 2007), фибрилляция желудочков, вызванная сверхчастой электрической стимуляцией миокарда (Н.В.Каверина, С.Ю.Бердяев, Е.П. Кищук и соавт., 2007);

3) статистические – статистический анализ материала с использованием персонального компьютера и необходимого программного обеспечения (STATISTICA-6 {StatSoft. Inc. 2001, version 6, www.statsoft.com}).

**Используемые средства:** универсальный электростимулятор «ЭСУ-2» (Россия) (2 экз.), электрокардиограф с кардиосинхронизирующим блоком (Россия), электрокардиограф «ЭКИТ-04» (Россия), осциллограф «ИМ-789» (Литва), самописец «НЗ38-4» (Россия), аппарат искусственного дыхания «Вита-1» (Россия), электростимулятор «HSE Stimulator II» (Германия), газоанализатор «Corning-165» (Швеция), термостатическое устройство для регуляции температуры тела животных (Россия), электроманометр «Elema» (Швеция), дозатор «Syringe pump» (Швеция), камера для регистрации трансмембранных ионных токов, программируемый генератор импульсов «ЛПИ-100» (Россия), персональный компьютер, производные индола SBT-151 и SBT-818 [гидрогалогениды N-{2-(1-алкил-1H-индол-3-ил)-1-(4-

алкилпиперазин-1-карбонил)-винил}-2-фторбензамида] (синтезированы в НИИ физической и органической химии ФГОУ ВПО «Южный Федеральный университет», г. Ростов-на-Дону), лидокаин [гидрохлорид 2,6-диметил-N,N-диэтиламиноацетанилида] («Asta», Швеция), кальция хлорид, бария хлорид, аконитин.

**Практическая значимость** работы заключается в экспериментальном обосновании применения производных индола для направленного синтеза и поиска антиаритмических веществ. Ожидаемые результаты будут способствовать обоснованию целесообразности расширенного доклинического изучения производных индола с целью практического использования для профилактики и купирования сердечных аритмий в клинических условиях.

**Место проведения исследования:** кафедра фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

**Новизна исследования:**

В настоящем исследовании впервые будет:

- 1) изучена антиаритмическая эффективность производных индола на моделях предсердных, желудочковых и предсердно-желудочковых аритмий;
- 2) получена сравнительная характеристика антиаритмической активности производных индола и лидокаина при НФП, желудочковых и предсердно-желудочковых аритмиях;
- 3) проведен анализ изменений функциональной структуры вагусного ХЭ, а также автоматии, возбудимости и проводимости миокарда при воздействии производных индола;
- 4) изучено влияние производных индола на  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -ионные токи в мембране изолированных нейронов моллюсков.

**Годовые этапы исследования:**

2022-2023 г.г. Анализ данных литературы по теме диссертации. Исследование антиаритмического влияния производных индола при НФП. Статистическая обработка полученных экспериментальных данных. Подготовка к публикации тезисов и 1 журнальной статьи.

2023-2024 г.г. Продолжение изучения литературы по теме диссертации. Сравнительный анализ антиаритмической активности производных индола и лидокаина в условиях НФП. Исследование влияния производных индола на структуру ХЭ БН и физиологические свойства миокарда. Анализ и статистическая обработка результатов исследования. Изучение влияния производных индола на основные ионные токи нейронов ганглия моллюсков. Подготовка к публикации 1-2 журнальных статей. Написание обзора литературы.

2024-2025 г.г. Исследование антиаритмического действия производных индола и лидокаина на моделях желудочковых и предсердно-желудочковых аритмий. Подготовка к публикации 1 журнальной статьи. Разработка методических рекомендаций. Окончательная обработка и анализ материалов исследования. Написание и оформление диссертации и автореферата диссертации.

### **Ожидаемые результаты:**

- 1) выявление антиаритмического эффекта производных индола при фибрилляции предсердий, желудочковых и предсердно-желудочковых аритмиях;
- 2) установление преимущества производных индола по сравнению с лидокаином в выраженности антиаритмического эффекта в условиях экспериментальных аритмий сердца;
- 3) формирование представлений о механизме антиаритмического влияния производных индола.

### **Соответствие планируемой диссертации научной специальности**

Ожидаемые результаты соответствуют п. 2 «Исследование зависимости "структура-активность" в различных классах химических веществ, проведение направленного синтеза и скрининга фармакологических веществ» и п. 3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток» паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

**Область применения:** медико-биологические науки, практическая медицина.

### **Предложения для внедрения**

1. Применение производных индола для получения антиаритмического эффекта.
2. Использование результатов исследования для формирования новых представлений о механизме антиаритмического влияния производных индола при фибрилляции миокарда.

**Форма внедрения:** методические рекомендации, публикации, доклады, участие в научных конференциях, совершенствование научных исследований, использование материалов научного исследования в учебном процессе.

**Уровень внедрения:** федеральный, краевой.

**Место внедрения** – ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4), Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана (г. Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8), НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАН (г. Томск, ул. Киевская, 111), НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН (г. Москва, ул. Балтийская, 8).

### **Этапы внедрения:**

1. Использование материалов исследования для публикаций и участия в научных конференциях с 2023 г.
2. Разработка методических рекомендаций с 2024 г.
3. Использование материалов исследования при проведении лекционного курса по фармакологии, клинической фармакологии с 2023 г.
4. Использование полученных результатов при выполнении научных исследований аспирантами кафедры фармакологии и кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с 2025 г.

**Ожидаемая медико-социальная эффективность**

Полученные факты углубят современные представления о механизме действия производных индола, расширяя область их экспериментального и клинического применения. Анализ полученного материала может быть использован для научно обоснованного поиска и рационального отбора новых антиаритмических средств с целью совершенствования фармакологических методов антиаритмической терапии.

Научный руководитель  
профессор

*(подпись)*

И.И. Иванова

Исполнитель

*(подпись)*

О.А. Таранова