

УДК 615.31:547.857.4]:615.322

**Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Романенко М.І.**

## **ВИВЧЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ**

Запорізький державний медичний університет  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

*З метою пошуку нових антиаритмічних лікарських засобів та вивчення певних механізмів їх дії здійснили дослідження антиаритмічної активності 1,8-дизаміщених теоброміну на моделях хлоридкальцієвої, адреналінової та строфантинової аритмій. Проведені дослідження виявили, що найбільш перспективна сполука в даному ряді, 1-бензил-8-морфолінотеобромін (спол. 5) в дозі 10,5 мг/кг, зменшувала кількість випадків строфантинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій, подовжувала латентний період, скорочувала тривалості аритмії, зменшувала відсоток летальних наслідків серед експериментальних тварин. Антиаритмічна активність сполуки 5 перевищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на зазначених моделях аритмій, підтверджуючи, що сполука має властивості антиаритміков класу 1А і характеризується наявністю значної терапевтичної ширини. Механізм антиаритмічної дії даної сполуки обумовлений не тільки блокадою  $Na^+$  каналів провідної системи міокарду, але й нормалізацією вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді, втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів. Сполука 1-бензил-8-морфолінотеобромін, як нетоксична речовина з антиаритмічними властивостями, може стати джерелом створення нового вискоєфективного антиаритмічного препарату.*

Ключові слова: метилксантини, адреналін, аритмії, катехоламіни, прокаїнамід, аймалін.

*Дана робота є фрагментом НДР ЗДМУ «Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків», № держ. реєстрації 1Н15.00.02.01.*

### **Вступ**

Серцево-судинні захворювання є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини у зв'язку з високою смертністю, інвалідністю та високими затратами на лікування та профілактику. Важливою проблемою терапії невідкладних станів є усунення злоякісних аритмій, коли прогноз несприятливий, а цілями лікування є припинення пароксизмів і подовження життя [1]. Успіхи сучасної медицини в значній мірі обумовлені застосуванням нових вискоєфективних фармакологічних засобів, впровадженням нових класів препаратів, які діють на різних етапах патогенезу та оптимізують метаболізм в міокарді, що дає змогу призупинити прогресування хронічної серцевої недостатності [4,5,12].

Поряд з позитивними терапевтичними властивостями більшість антиаритмічних засобів (ААЗ) проявляють ряд негативних ефектів: володіють аритмогенними властивостями, пригнічують інотропну функцію серця, що маніфестує падінням артеріального тиску, розвитком серцевої недостатності, оказують депресивну дію, визивають психотичні реакції з продуктивною симптоматикою. Актуальність цієї теми обумовлена обмеженням асортиментом ефективних і безпечних ААЗ і свідчить про доцільність пошуку нових нетоксичних ААЗ, які не пригнічують скоротливу функцію міокарду. Тому актуальною проблемою сучасної експериментальної фармакології є пошук вискоєфективних антиаритмічних препаратів з низькою токсичністю та широкою фармакодинамікою. Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних метилксантину актуальна і перспективна. Інтерес до метилксантинів як до антагоністів аденозинових рецепторів зна-

чно збільшився в останні роки у зв'язку з визначенням важливої ролі аденозину в патогенезі аритмій в експериментах *in vivo* та *in vitro* на моделях експериментальної гіпоксії та інфаркту міокарду. [9,6,11].

Похідні пурину є природними метаболітами і беруть активну участь у регуляції різних фізіологічних процесів. У ряді досліджень показано, що деякі похідні пурину виявляють антиаритмічні властивості [7,8,9,10,13].

### **Мета дослідження**

Вивчення антиаритмічної активності вперше синтезованих 1,8-дизаміщених теоброміну (табл. 1) та вивчення певних механізмів їх антиаритмічної дії на експериментальних моделях аритмій [2].

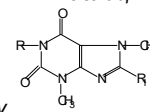
### **Об'єкт і методи дослідження**

В експериментах використовували 155 білих безпородних щурів-самців, які утримувались у віварії при вільному доступі до їжі (стандартний корм) і води, при природній зміні дня і ночі. Тварини були отримані з розпліднику ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України». Усі експериментальні процедури виконували відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках». Об'єктом досліджень були 5 сполучень ряду 1,8-дизаміщених теоброміну (спол. 1-5, табл. 1). Синтез речовин здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чи-

стота контролювалась методом тонкошарової хроматографії. ЛД<sub>50</sub> обчислювали за методом Літчфілда і Уілкоксона з застосуванням критерію

$\chi^2$ . Згідно з класифікацією К.К. Сидорова, всі досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних речовин (ЛД<sub>50</sub> = 343,5-655,0 мг/кг).

Таблиця 1



Хімічна структура 1,8-дизаміщених теоброміну

Спол. №	R	R <sub>1</sub>	ЛД <sub>50</sub> (M ± m)
1	бензил	(морфоліл-1'-етил)аміно	435,0 ± 18,5
2	бензил	(γ-морфоліл-1'-пропил)аміно	343,5 ± 16,8
3	бензил	(3', 5'-диметилпіразоліл-1')	655,0 ± 28,3
4	1-n-метилбензил	(3', 5'-диметилпіразоліл-1')	610,5 ± 23,4
5	бензил	морфоліно	525,0 ± 21,1

Антиаритмічну активність 1,8-дизаміщених теоброміну вивчали на моделях порушення серцевого ритму (адреналінова, строфантінова та хлорідкальцієва) шляхом внутрішньовенного введення аритмогенів: адреналіну гідрохлориду – у дозі 220 μг/кг, строфантіну – 450 μг/кг і кальцію хлориду – 250 мг/кг, наркотизованим (гексенал у дозі 60 мг/кг підшкірно) нелінійним щурам-самцям вагою 180-250 г. Як контроль використовували інтактних чи адаптованих тварин, яким внутрішньовенно вводили 0,9% розчин натрію хлориду (0,1 мл/100 г) [2]. Досліджувані речовини вводили в дозі 0,05 ЛД<sub>50</sub> у вигляді 0,75% водяного розчину. Сполуки 1-5 та препарати порівняння прокаїнамід та аймалін вводили в ефективних дозах за 5 хвилин до моделювання аритмії або на фоні розвиненої аритмії. В кожній експериментальній групі було 7 піддослідних тварин. ЕКГ реєстрували через 3 хвилини в II стандартному відведенні до 2-ої години включно на апараті ЕЕГП4-02. Підраховували частоту надшлуночкових (фібриляція передсердя, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія) і шлуночкових (шлуночкова екстрасистоля, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків) у кожній групі експерименту. Оцінку антиаритмічних властивостей досліджуваних сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків та тяжкість аритмії на тлі застосування вивчаємої сполуки, здатність сполуки віддаляти початок аритмії, тривалість життя тварин, відсоток виживаності піддослідних тварин.

Оцінку антиаритмічних властивостей досліджених сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків виникнення аритмії на

фоні досліджуваних сполук, здатність сполук віддаляти початок аритмії, впливати на тривалість життя досліджуваних тварин, виживаність піддослідних тварин.

Оскільки CaCl<sub>2</sub> та адреналінові аритмії мають переважно адренергічний характер, було досліджено вміст адреналіну, норадреналіну, ДОФА і дофаміну в міокарді до та після застосування досліджуваних сполук. Після декапітації у тварин виймали міокард з грудної клітки та розміщували його у рідкому азоті. Після цього на льоду подрібнювали та готували гомогенат для визначення рівню катехоламінів [3]. Вміст катехоламінів вчислювали спектрофлюорометричним методом на флюорометрі Ф-3, з'єднаним з стабілізатором ВС-9.

Статистичну обробку результатів експериментів здійснювали за допомогою програм для медико-біологічних досліджень 3di 7m з пакету BMDP (BMDP Statistical Software).

### Результати досліджень та їх обговорення

Після введення щурам строфантіну порушення ритму виникали після латентного періоду 137±18 сек. Розвивалися надшлуночкові і шлуночкові екстрасистоли (83%), порушення атриовентрикулярної проводимості, шлуночкова тахікардія (77,8%) та фібриляція шлуночків (22%). Тривалість порушень ритму склала 7,3±1,2 хвилин, 89% тварин загинуло, 11% вижило у зв'язку з оборотністю аритмії. Аналіз одержаних результатів на строфантіновій моделі аритмії (табл. 2, рис. 1) показав, що деякі 1,8-дизаміщені теоброміну володіють антиаритмічними властивостями.

Таблиця 2

Антиаритмічна активність 1,8-дизаміщених теоброміну на моделі строфантінових аритмії

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмії, хвил.	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	3,46 ± 0,3	8,4 ± 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	4,1 ± 0,12*	4,3 ± 0,3*	1*	0*
Аймалін	2,0	3,82 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*	1*	1*
1	8,7	3,1 ± 0,3	5,6 ± 0,85	4	4
2	6,9	4,2 ± 0,4	4,8 ± 0,6	5	4
3	14,0	5,7 ± 0,3*	3,3 ± 0,4*	2*	2*
4	12,2	3,2 ± 0,6	6,7 ± 0,3	1*	0*
5	10,5	6,8 ± 0,2*	2,5 ± 0,6*	1*	0*

Примітка: \* – різниця вірогідна при p < 0,05.

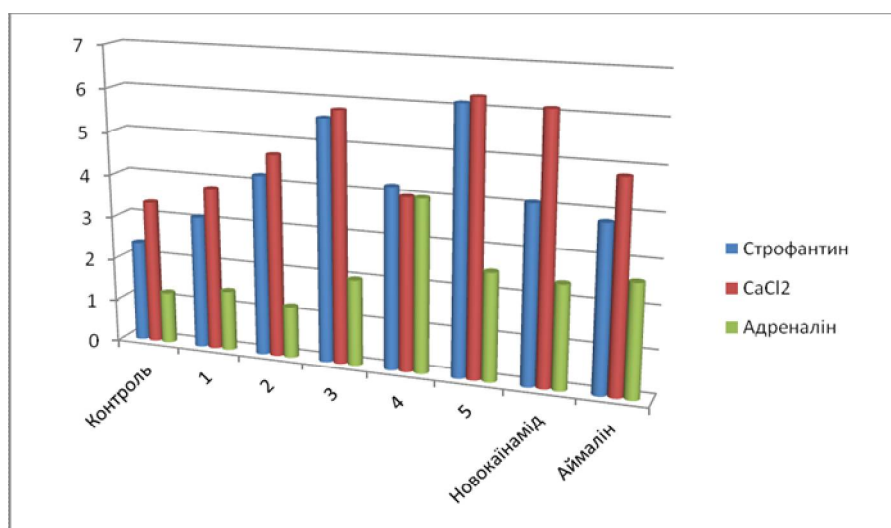


Рис. 1. Вплив 1,8-дизаміщених теоброміну на виникнення строфантинових, хлоридкальцієвих та адреналінових аритмій.

Найбільшу антиаритмічну активність проявила сполука 5, що містить у положенні 1 бензіловий, а в 8-му положенні морфоліновий замітники, що сприяло більш пізньому початку аритмій, подовжувало латентний період в 1,7 рази. У порівнянні з контролем тривалість аритмії зменшувалась у 2,8 рази та 1,3 і 1,4 рази у порівнянні з прокаїнамідом та аймаліном відповідно. Встановлено, що профілактичне введення щуром сполуки 5 в дозі 10,5 мг/кг в 100% випадків попереджувало виникнення незворотніх порушень серцевого ритму у щурів та їх загибель. Так, число злоскісних шлуночкових аритмій знизилось з 83% до 10,6%. Порушення ритму у вигляді екстрасистолії (26,3%) виникали значно пізніше контролю ( $144 \pm 21$  сек), тривалість їх була в 2,3 рази меншою (2,7 хвилини) і вони не носили загрозливого для життя характеру. Сполука 5 не тільки попереджувала, але й відновлювала ритм і усувала порушення серцевої діяльності, викликані строфантином в 100% випадків через  $21 \pm 3$  секунди з моменту введення препарату в дозі 59,8 мг/кг. Новокаїнамід в дозі 20 мг/кг нормалізував

серцевий ритм в 80% випадків, аймалін – в 100% випадків. Антиаритмічна дія сполуки 5 супроводжувалась збільшенням тривалості життя експериментальних тварин. В групах тварин, що отримали сполуки 3 і 5, усі тварини вижили, сполуки 1, 2 і 4 – вижило 50,1–66,7% тварин. Мінімальну антиаритмічну на моделі строфантинових аритмій проявила сполука 1, що має у 8-му положенні (морфоліл-1'-етил)аміновий радикал. Уведення у восьму позицію ( $\gamma$ -морфоліл-1'-пропил)аміногрупи та (3', 5'-диметилпіразолілу-1') (сполуки 2 і 3 відповідно) затримувало виникнення порушень серцевого ритму у експериментальних тварин в 1,7 та 2,3 рази, що перевершувало недостовірно антиаритмічну дію препаратів порівняння аймаліну та прокаїнаміду.

Аналіз отриманих результатів показує, що після введення кальцію хлориду через  $3,28 \pm 0,3$  хвилини виникали шлункові аритмії: політопна шлункова екстрасистолія (100% випадків), шлункова тахікардія (66,7%), фібриляція шлуночків (100%), що реєструвались на протязі 4-5 хвилин (табл. 3).

Таблиця 3  
Антифібриляторна активність 1,8-дизаміщених теоброміну на моделі CaCl<sub>2</sub> аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	$3,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 1,2$	6	6
Прокаїнамід	20,0	$6,1 \pm 0,4^*$	$3,3 \pm 0,4^*$	2*	0*
Аймалін	2,0	$4,8 \pm 0,3^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	1*	1*
1	8,7	$3,8 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	4	2*
2	6,9	$4,7 \pm 1,4$	$3,6 \pm 0,8$	5	2*
3	14,0	$5,8 \pm 1,2^*$	$3,0 \pm 0,5^*$	1*	0*
4	12,2	$4,0 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$	4	0*
5	10,5	$6,7 \pm 1,4^*$	$1,8 \pm 0,89$	0*	2*

Примітка: \* – різниця вірогідна при  $p < 0,05$ .

На моделі хлоридкальцієвих аритмій виявлено антифібриляторну активність в усіх сполуках, що вивчалися. Профілактичне введення сполук 1-5 затримувало виникнення аритмій і подовжувало латентний період маніфестації аритмій у 1,2–1,7 рази. Серед досліджених 1,8-

дизаміщених теоброміну на моделі хлоридкальцієвої аритмії сполука 5 продемонструвала антифібриляторну активність, що не поступалась референс-препаратам прокаїнаміду та аймаліну.

Після введення кальцію хлориду в перші 30-60 сек. розвивалися шлуночкові аритмії: політ-

ропні шлуночкова екстрасистолія (75%), епізоди шлуночкової тахікардії (62,5%), фібриляції шлуночків (31,25%) і тривали до 5 хвилин. Попереднє введення 1-бензил-8-морфолінотеоброміну (сполука 5) запобігало розвитку аритмій. Повто-

рне введення кальцію хлориду через 30 хвилин викликало типові для нього порушення ритму.

Було встановлено, що сполука 5 виявляє активність на моделях адреналінової аритмії (рис. 1, табл. 4).

Таблиця 4  
Антифібриляторна активність 1,8-дизаміцених теоброміну на моделі адреналінової аритмії

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмії	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	1,2 ± 0,3	4,3 ± 0,6	5	5
Новокаїнамід	20,0	2,4 ± 0,2*	3,3 ± 0,4	2*	2*
Аймалін	2,0	2,6 ± 0,3*	2,1 ± 0,2*	1*	2*
1	8,7	1,4 ± 0,12	4,6 ± 0,3	3	3
2	6,9	1,2 ± 0,4	4,2 ± 0,8	5	4
3	14,0	2,0 ± 1,2*	2,0 ± 0,5*	2*	0*
4	12,2	4,0 ± 0,2	4,5 ± 0,4	4	3
5	10,5	2,5 ± 0,4*	1,8 ± 0,89	1*	1*

Примітка: \* – різниця вірогідна при  $p < 0,05$ .

Під впливом адреналіну гідрохлориду виникали як надшлуночкові (фібриляція передсердь 31,25 %, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія – 11,1 %), так і шлуночкові (політопна шлуночкова екстрасистолія – 66,7%, шлуночкова тахікардія – 77,8% та фібриляція шлуночків – 22,2%) порушення ритму. В окремих випадках відзначали розвиток шлуночкової екстрасистолії (14,3%), що трансформувалися у шлуночкові тахікардію (10%) і фібриляцію шлуночків (5%). Помірну антиаритмічну дію проявила сполука 3, що подовжувала латентний період в 1,6 рази, укорочувала тривалість аритмії (в 2,2 рази) та попереджала розвиток фібриляції шлуночків в 57,17% випадків. Помірну активність проявила сполука 2, що не попереджала виникнення аритмії при уведенні аритмогену, але декілька підвищувала виживаність піддослідних щурів до 57,1% (15,7% в контрольному досліді).

В окремій серії експериментів, виконаних на інтактних тваринах, наркотизованих гексеналом, ми досліджували вплив сполуки 5 на електрофізіологічні процеси в міокарді. На протязі 30 хвилин після ін'єкції сполуки, що вивчалася, в дозі 59,8 мг/кг статистично значених змін біоелектричної активності міокарду не виявлено. Треба зазначити, що сполука 4 не порушує процесів реполяризації шлуночків, на її фоні тривалість еле-

ктричної систоли і систолічний показник залишалися стабільними.

Результати цього дослідження свідчать про наявність у сполуки 5 антиаритмічних властивостей, завдяки яким ця сполука метаболічної природи сприяє підвищенню стійкості міокарду до аритмогенних впливів. Важливим моментом являється вплив на кінцеві результати дослідження – смертність та виразність симптоматики. Так, виживаність тварин склала: на моделі строфантинних аритмій – 85%,  $\text{CaCl}_2$ -індукованих аритмій – 100%, адреналінових аритмій – 85%. Таким чином, сполука 5 виявила не тільки антиаритмічні властивості, але й кардіопротекторний ефект на моделях строфантинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій. На тлі дії цієї сполуки аритмії або не виникали, або виникали значно пізніше, тривалість їх була меншою і вони носили менш загрозливий для життя характер.

При вивченні вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді інтактних щурів, а також щурів після розвитку  $\text{CaCl}_2$  аритмій виявлено підвищення рівню вмісту адреналіну на 78,5%, адреналіну на 125,6%, зниження вмісту дофаміну на 46,7% після уведення аритмогену ( $p < 0,05$ ). Рівень ДОФА (0,217 ± 0,12) вірогідно не змінювався ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Таблиця 5  
Вміст катехоламінів та їх попередників в міокарді при профілактичному уведенні 1-бензил-8-морфолінотеоброміну

Сполука	Доза, мг/кг	Адреналін, $\mu\text{g}/\text{kg}$	Норадреналін, $\mu\text{g}/\text{kg}$	Дофамін, $\mu\text{g}/\text{kg}$	ДОФА, $\mu\text{g}/\text{kg}$
3 + $\text{CaCl}_2$	14,0+250,0	0,1722 ± 0,03**	1,531 ± 0,02**	6,322 ± 0,142**	0,242 ± 0,021
5 + $\text{CaCl}_2$	10,5+250,0	0,1533 ± 0,2**	1,269 ± 0,04**	6,272 ± 0,122**	0,219 ± 0,031
$\text{CaCl}_2$	250,0	0,2342 ± 0,04*	2,432 ± 0,06*	3,342 ± 0,171*	0,218 ± 0,015
Контроль	–	0,1312 ± 0,01	1,078 ± 0,05	6,272 ± 0,216	0,214 ± 0,01

Примітка: \* вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ( $p < 0,05$ );

\*\* вірогідність різниці показників у порівнянні з аритмогеном ( $p < 0,05$ ).

Обчислення коефіцієнтів конверсії  $\text{CaCl}_2$ -індукованої фібриляції шлуночків указує на зміну активності процесів, відповідальних за метаболізм біогенних амінів декарбоксілювання ДОФА, гідроксилювання дофаміну і метилювання норадреналіну. Уведення сполуки 5 перед ін'єкцією  $\text{CaCl}_2$  нормалізує як вміст, так і метаболізм біо-

генних амінів.

Аритмії – це результат зміни основних функцій серця: автоматизму, збудливості і провідності. Вони розвиваються при порушенні формування потенціалу дії клітини і зміні швидкості його проведення в результаті порушення функціо-

нування  $K^+$ ,  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$  каналів. Порушення активності  $K^+$ ,  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$  каналів залежить від симпатичної активності, рівня ацетилхоліну, холінергічних  $M_2$ -рецепторів, АТФ.

Всі досліджувані сполуки знижували частоту серцевих скорочень від 12 до 18%, подовжували період P-Q, тривалість комплексу QRS та інтервалу Q-T. Найбільшу негативну хронотропну дію і значне подовження періоду P-Q продемонструвала сполука 5. Вплив досліджених сполук на параметри ЕКГ свідчить, що активність сполуки 5 східна з активністю класу 1А антиаритмічних засобів за класифікацією Воген-Вільямса, для якого є типовим подовження інтервалів P-Q і Q-T, і розширення комплексу QRS.

Аналізуючи антиаритмічну дію вивчаємої сполуки, необхідно відзначити участь кількох механізмів в реалізації її ефектів. Відомо, що в генезі аритмій, викликаних  $CaCl_2$ , серцевими глікозидами і адреналіном, лежать спільні механізми підвищення входу іонів  $Ca^{2+}$  по повільним каналам в клітину і підвищення його концентрації призводить до підвищення збудливості міокарду [6, 3]. Отже, можна припустити, що антиаритмічний ефект пов'язаний з обмеженням надходження  $Ca^{2+}$  в клітину або з підвищенням ефективності роботи  $Ca^{2+}$ -насосів, що виводили надлишок  $Ca^{2+}$  з цитоплазми.

Таким чином, є всі підстави вважати, механізм дії сполуки 5 складний та обумовлюється не тільки антагоністичною взаємодією з  $Ca^{2+}$ , але й нормалізацією вмісту в міокарді адреналіну, норадреналіну, дофаміну та втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів. Крім того, дія сполуки на моделі адреналінових аритмій, здавалося б, може бути зумовлена зниженням адренореактивності міокарду. Проте, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, так само як і інгібітори  $Ca^{2+}$ -каналів, мають негативну інотропну дію. Необхідно відзначити збереження інотропної функції міокарду на фоні введення досліджуваної сполуки 5 та відсутність у неї кардіодепресивного ефекту на фоні виразної антиаритмічної дії.

### Висновки

1. Деякі похідні 1,8-дизаміщених теоброміну володіють антиаритмічними властивостями, виявляють антифібриляторну і кардіопротекторну дію, підвищують електричну стабільність міокарду.

2. Антиаритмічна активність сполуки 5 пере-

вищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на моделях строфантинової, хлоридкальцієвої та адреналінових аритмій, що свідчить про наявність у цієї сполуки значної терапевтичної ширини.

3. Механізм антиаритмічної дії сполуки 5 обумовлений не тільки блокуванням внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  депо, але й нормалізацією вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді, втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів.

### Перспективи подальших досліджень

Сполука 1-бензил-8-морфолінотеобромін, як нетоксична речовина з антиаритмічними властивостями, може стати джерелом створення нового високоефективного антиаритмічного препарату.

### Література

1. Громова О.И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О.И. Громова, С.А. Александрова, В.Н. Макаренко [и др.] // Креатив. кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30-46.
2. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 210-222.
3. Кочерга В.И. Одновременная экстракция и флюориметрическое определение норадреналина, дофамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты / В.И. Кочерга, И.В. Опентанова // Вопр. мед. химии. – 1980. – № 1. – С. 81-85.
4. Митченко Е.И. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов [и др.] // Межд. журн. сердца и сосуд. забол. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 16-24.
5. Романюк Л.М. Комплексна оцінка здоров'я населення України / Л.М. Романюк, Н.С. Фецишин // Вісн. соц. гігієни та організації охор. здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 13-18.
6. Daoulah A. Sleep apnea and severe bradyarrhythmia – an alternative treatment option: a case report / A. Daoulah, S. Ocheltree, S.M. Al-Faifi [et al.] // J. Med. Case. Rep. – 2015. – № 9(15). – P. 113.
7. DeLago A. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy / A. DeLago, M. El-Hajjar, M. Kirnus // J. Invasive Cardiol. – 2008. – № 8 (Suppl A). – P. 9A-11A.
8. Kumral A. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms / A. Kumral, F. Tuzun, D.C. Yesilimak [et al.] // Acta Paediatrica. – 2012. – № 7 (101). – P. e299-e303.
9. Munisha B. Management of apnoea and bradycardia in the newborn / B. Munisha, S. Oddie // Pediatrics and Child Health. – 2014. – № 1(24). – P. 17-22.
10. Preetham K. Bradyarrhythmias in the Elderly / K. Preetham, F.M. Kusumoto, N. Goldschlager // Clin. Geriatr. Med. – 2012. – № 4 (28). – P. 703-715.
11. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // Neurocrit Care. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
12. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // J. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
13. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // Drug Chem. Toxicol. 2013. – Vol. 36, №1. – P. 133.

### Реферат

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОБРОМИНА

Самура И.Б., Григорьева Л.В., Романенко Н.И.

Ключевые слова: метилксантины, адреналин, аритмии, катехоламины, прокаинамид, аймалин.

С целью поиска новых антиаритмических препаратов и изучения некоторых механизмов их действия проведено исследование антиаритмической активности 1,8-дизамещенных теоброміна на моделях хлоридкальцієвої, адреналінової та строфантинової аритмій. Проведенные исследования показали, что наиболее перспективное соединение в данном ряду, 1-бензил-8-морфолінотеобромін

(соед. 5) в дозе 10,5 мг/кг снижал частоту хлоридкальциевых, адреналиновых и строфантинowych аритмий, удлиняло латентный период, уменьшало продолжительность аритмий и снижало процент погибших экспериментальных животных. Установлено, что антиаритмическая активность соединения 5 превышает таковую референс-препаратов прокаинамида и аймалина на указанных моделях аритмий, подтверждая, что соединение обладает свойствами антиаритмиков класса 1А и характеризуется наличием значительной терапевтической ширины. Механизм антиаритмического действия данного соединения обусловлен не только блокадой  $\text{Na}^+$  каналов проводящей системы миокарда, но также нормализацией содержания катехоламинов и их предшественников в миокарде, вмешательством в активность ферментных систем, участвующих в метаболизме катехоламинов. Соединение 1-бензил-8-морфолинотеобромин, как нетоксичное вещество с антиаритмическими свойствами, может быть перспективным для создания нового высокоэффективного антиаритмического препарата.

### Summary

ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF 1, 8-DISUBSTITUTED COMPOUND OF THEOBROMINE

Samura I.B., Grigorieva L.V., Romanenko M.I.

Key words: methylxanthines, adrenaline, arrhythmia, catecholamines, procainamide, aimaline.

The purpose of the study presented was to investigate anti-arrhythmic activity of some new 1, 8-disubstituted compounds of theobromine in modelled adrenaline-induced, strophanthin-induced, and calcium chloride-induced arrhythmias. The results obtained have shown that 1-benzyl-8-morpholinetheobromine (comp. 5) in a therapeutic dose of 10.5 mg/kg is the most effective compound in this series, it decreases the incidence of arrhythmias, prolongs mean latency period (i.e. the interval between injection of arrhythmia-inducing substances and the first extra systoles), reduces the duration of arrhythmia, lessens the percentage of mortality among the test animals. It has been found that the anti-arrhythmic activity of compound 5 exceeds that of the reference preparations procainamide and aimaline in modelled arrhythmias, confirming that the compound possesses properties of antiarrhythmics of class 1A and is characterized by a considerable therapeutic value. The mechanism of antiarrhythmic action of compound 5 is determined not only by the blockade of  $\text{Na}^+$  channels of the myocardial conduction system, but also by normalization of catecholamines and their precursors' content in myocardium. The compound 1-benzyl-8-morpholine theobromine as a non-toxic substance with anti-arrhythmic properties may be promising in elaborating novel highly effective anti-arrhythmic drugs.

УДК 615 + 616. 89 – 088. 454 – 092. 9

**Сидоренко А.Г., Весніна Л.Е., Микитюк М.В., Рудь М.В., Луценко Р.В.**

## **ВПЛИВ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 4-[2-ГІДРОКСИ-2-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)-АЦЕТАМІНО]-МАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ НА СИМПТОМИ ДЕПРЕСИВНОПОДІБНОГО СТАНУ У ЩУРІВ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

*У клінічній практиці використовується широкий набір антидепресантів, але постійно йде пошук нових препаратів даної групи. Це обумовлено низькою ефективністю існуючих засобів, великою кількістю побічних реакцій при їх застосуванні та необхідністю диференційованого призначення антидепресантів. Мета роботи: дослідити здатність етилового ефіру 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти корегувати поведінку щурів при хронічному помірному стресі. Експерименти виконували на 32 білих статевозрілих щурах лінії Wistar масою 180-230 г. Для моделювання депресивноподібних порушень використовували ХПС протягом 8 тижнів, з використанням типових стресорів, що чергуються. Антидепресивну активність сполуки E-38 досліджували у тесті споживання сахарози, тесті надання перевазі сахарозі та тесті Порсолта на 4, 6, 8 тижні моделювання ХПС. Профілактично-лікувальне уведення сполуки E-38 у дозі 12 мг/кг все-редину ефективно корегувала показники вживання сахарози і депресивності у тесті «вимушеного плавання» і була ефективнішою за іміпрамін, особливо у останній термін спостереження.*

Ключові слова: етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліден)-ацетаміно]-масляної кислоти, хронічний помірний стрес, тест споживання сахарози, тест Порсолта.

*Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно-активних речовин для фармакотерапії адаптивних процесів при порушенні гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).*

На сьогодні у світі від депресії страждає близько 350 мільйонів людей. Розповсюдженість цієї недуги у країнах Євросоюзу коливається в межах 15-18 %, а захворюваність становить 6-

11%. Подібна ситуація спостерігається і в Україні [9]. У людей працездатного віку депресивні розлади призводять до інвалідизації, при цьому у жінок вони спостерігаються у 2 рази частіше