

ОБРАЗЕЦ АННОТАЦИИ ДЛЯ КАНДИДАТСКОЙ 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 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

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-1 № 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 (медицинские науки)

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., 2017; И.А. Баракина и соавт., 2017; Б.А. Бессонова, 2019).

Сочетание местноанестезирующих и антиаритмических свойств является общепризнанным фактом, традиционно объясняющимся стабилизирующим влиянием местных анестетиков на мембрану кардиомиоцитов (Д.А. Харкевич, 2016; М.Д. Машковский 2018).

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., 2016; Т.А. Петрова и соавт., 2020, 2021). На основании полученных фактов было высказано предположение, что угнетение анестетиками быстрого 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, 2011; Ю.Р. Кондрашов, П.А.Петренко, 2021; 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, 2017; В.Дж.Мандел, 2019). И в том, и в другом случае происходит прогрессирующее снижение порога возбуждения сердечной мышцы (Ю.Р.Кондрашов, 2013; В.Дж. Мандел, 2018). 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, исключая 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.

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

Критерии включения:

Критерии исключения:

Методы исследования:

1) электрофизиологические – электрокардиография, фазовый анализ структуры хронотропного эффекта блуждающего нерва (Ю.Р.Шейх-Заде, И.Л.Чередник, 1996), измерение возбудимости и проводимости миокарда (H.G.Strauss et al., 1973, 1976; D.G.Benditt et al., 1976), внутриклеточная перфузия изолированных нейронов и фиксация мембранного потенциала (П.Г.Костюк, О.А.Крышталь, 1981; С.С.Бутова, Ю.Д.Игнатов, 1998);

2) фармакологические – нейрогенная фибрилляция предсердий (Ю.Р.Шейх-Заде, И.Л.Чередник, 1998), хлоридкальциевая фибрилляция желудочков (Г.Н.Агафонова, В.Н.Саляев, 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» (2 экз.), электрокардиограф с кардиосинхронизирующим блоком, электрокардиограф «ЭКГТ-04», осциллограф «ИМ-789», самописец «НЗ38-4», аппарат искусственного дыхания «Вита-1», электростимулятор «HSE Stimulator II», газоанализатор «Corning-165», термостатическое устройство для регуляции температуры тела животных, электроманометр «Elema», дозатор «Syringe pump», камера для регистрации трансмембранных ионных токов, программируемый генератор импульсов «ПГИ-100», 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], лидокаин [гидрохлорид 2,6-диметил-N,N-диэтиламиноацетанилида], 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 Na^+ -, K^+ - и 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.

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.

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 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 (медицинские науки)

Область применения: медико-биологические науки, 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, участие в научных конференциях, совершенствование научных исследований, использование материалов 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 РАМН (г. Томск, ул. Киевская, 111), НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН (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 диссертационных исследований аспирантами кафедры фармакологии и кафедры клинической фармакологии 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