



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-7

УДК 615.222:599.323.4

Антиаритмический эффект амиодарона на модели адреналовых желудочковых аритмий у крыс с гипергликемией и сочетанием гипергликемии с гиперхолестеринемией

Е.Д. Козлов , А.В. Зорькина 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, 430005, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.Д. Козлов (dr.kozlov@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Амиодарон, антиаритмический препарат III класса, показал свою эффективность в отношении желудочковых нарушений ритма, индуцированных адреналином у метаболически-нейтральных животных. Однако, его эффективность на моделях с сахарным диабетом до сих пор не изучена. **Цель исследования:** Оценить эффект амиодарона на течение адреналин-индуцированных желудочковых аритмий у животных с экспериментальной гипергликемией (условно, сахарный диабет 1-го типа) и сочетанием гипергликемии с гиперхолестеринемией (условно, сахарный диабет 2-го типа). **Материалы и методы:** Данное экспериментальное исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 гр. Сахарный диабет 1 типа индуцировали однократным внутрибрюшным введением аллоксана в дозе 135 мг/кг. Сахарный диабет 2 типа воспроизводили путем однократного внутрибрюшного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг с последующим ежедневным внутривенным введением 1% масляного раствора холестерина в дозе 40 мг/кг/сут в течение 30 сут. Желудочковые аритмии моделировали внутривенным введением адреналина гидрохлорида 50 мг/кг внутривенно однократно на 30-е сутки экспериментального моделирования диабета. Оценивали изменения на ЭКГ и летальность животных в течение 30 минут; а также уровни глюкозы плазмы и общего холестерина в группах. **Результаты:** Амиодарона гидрохлорид (5 мг/кг внутривенно, за 1-2 минуты до воспроизведения адреналовых аритмий) не подавлял желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию, индуцированные адреналином, у крыс с сахарным диабетом 2 типа, но подавлял желудочковые аритмии у крыс с сахарным диабетом 1 типа, по сравнению с метаболически-нейтральными крысами. Мы полагаем, что снижение антиаритмической эффективности амиодарона может быть объяснено увеличением его токсичности на фоне сопутствующей гиперхолестеринемии, а также отсроченным началом действия антиаритмика. **Заключение:** Впервые показано снижение антиаритмической эффективности амиодарона в отношении адреналин-индуцированных желудочковых аритмий у крыс с сочетанием гипергликемии и гиперхолестеринемии. Необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы проверить

полученные данные и найти эффективную и безопасную дозу амиодарона у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: амиодарон; эффективность; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; адреналовые аритмии; аритмии; желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия

Для цитирования: Козлов ЕД, Зорькина АВ. Антиаритмический эффект амиодарона на модели адреналовых желудочковых аритмий у крыс с гипергликемией и сочетанием гипергликемии с гиперхолестеринемией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(1):100-111. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-7

Antiarrhythmic effect of amiodarone on epinephrine-induced ventricular arrhythmias in rats with experimental hyperglycemia and its combination with hypercholesterolemia

Evgeniy D. Kozlov , Angelina V. Zorkina 

Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia
Corresponding author: Evgeniy D. Kozlov (dr.kozlov@yandex.ru)

Abstract

Background: Amiodarone, a class III antiarrhythmic agent, has been shown to be effective against epinephrine-induced ventricular arrhythmias in metabolically neutral animals. However, its effectiveness in models of diabetes mellitus has not yet been studied. **The aim of the study:** To evaluate the effect of amiodarone on the course of adrenaline-induced ventricular arrhythmias in animals with experimental hyperglycemia (conditionally corresponding to type 1 diabetes) and a combination of hyperglycemia with hypercholesterolemia (conditionally, type 2 diabetes). **Materials and methods:** This experimental study was conducted on nonlinear male albino Wistar rats weighing 180-220 g. Type 1 diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of alloxan at a dose of 135 mg/kg. Type 2 diabetes was reproduced by a single intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 135 mg/kg followed by daily intragastric administration of a 1% cholesterol oil solution at a dose of 40 mg/kg/day for 30 days. Ventricular arrhythmias were modelled by a single intravenous injection of adrenaline hydrochloride at a dose of 50 mg/kg on the 30th day of the experiment. Changes in ECG and animal mortality within 30 minutes were assessed, as well as fasting plasma glucose and total cholesterol levels in the groups. **Results:** Amiodarone hydrochloride (5 mg/kg intravenously, 1-2 minutes prior to inducing epinephrine arrhythmias) did not suppress adrenaline-induced premature ventricular contractions and ventricular tachycardia in rats with type 2 diabetes but did suppress these ventricular arrhythmias in rats with type 1 diabetes, compared to metabolically neutral rats. We hypothesize that the reduction in the antiarrhythmic efficacy of amiodarone may be explained by an increase in its toxicity in the presence of concomitant hypercholesterolemia, as well as by a delayed onset of the antiarrhythmic effect. **Conclusion:** We are the first to demonstrate a reduction in the antiarrhythmic efficacy of amiodarone in relation to epinephrine-induced ventricular arrhythmias in rats with a combination of hyperglycemia and hypercholesterolemia. Further clinical studies are needed to verify these findings and to determine an effective and safe dose of amiodarone for patients with diabetes mellitus.

Keywords: amiodarone; efficacy; type 1 diabetes; type 2 diabetes; epinephrine-induced arrhythmias; arrhythmias; PVCs; ventricular tachycardia

For citation: Kozlov ED, Zorkina AV. Antiarrhythmic effect of amiodarone on epinephrine-induced ventricular arrhythmias in rats with experimental hyperglycemia and its combination with hypercholesterolemia. *Research Results in Biomedicine*. 2026;12(1):100-111. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-7

Введение. Желудочковые нарушения сердечного ритма (ЖНР), способные трансформироваться в фибрилляцию желудочков и привести к внезапной сердечной смерти (ВСС), ежегодно во всем мире уносят около 18 миллионов человеческих жизней [1]. Сахарный диабет (СД) является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [2] и ВСС [3]. При этом СД обладает риском, эквивалентным ишемической болезни сердца, и обычно поражает сердце посредством кардиальной автономной нейропатии (КАД), ишемической болезни сердца (ИБС) и/или диабетической кардиомиопатии (ДКМ) [4].

И хотя за последние годы достигнут значительный прогресс в интервенционной терапии ВСС, включающей радиочастотную абляцию и аппаратную терапию (имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы), фармакотерапия до сих пор является основой лечения ЖНР [5]. Среди антиаритмических препаратов амиодарон является самым часто назначаемым [6] и самым мощным агентом III класса, эффективным как при наджелудочковых, так и ЖНР [7]. Однако всё больше сообщений свидетельствуют о низком [8, 9] или отрицательном [10, 11] влиянии амиодарона на ВСС и/или общую сердечную смертность у пациентов со структурными заболеваниями сердца, включая пациентов с СД. Есть основания полагать, что сахарный диабет может компрометировать антиаритмическую эффективность амиодарона и повышать его кардиальную токсичность. В экспериментальном исследовании [12] показано, что аллоксановая гипергликемия снижает антиаритмический эффект трех разных классов антиаритмиков

(флекаинида, E-4031 и верапамила) на модели адреналовой аритмии у крыс. В клиническом исследовании [13] показано, что пациенты, имевшие сахарный диабет и получавшие амиодарон перед имплантацией устройства поддержки функции левого желудочка (LVAD) имели неудовлетворительные показатели долгосрочной выживаемости.

Нам не удалось найти исследований, напрямую оценивающих эффективность и безопасность амиодарона в отношении желудочковых нарушений ритма при сахарном диабете, поэтому мы инициировали данное экспериментальное исследование.

Цель исследования. Оценить эффективность амиодарона в отношении желудочковых нарушений ритма на модели адреналовой аритмии у лабораторных животных с экспериментальной гипергликемией (сахарный диабет 1-го типа) и сочетанием гипергликемии с гиперхолестеринемией (сахарный диабет 2-го типа).

Материалы и методы исследования **Лабораторные животные**

Все протоколы экспериментов с участием лабораторных животных были одобрены локальным этическим комитетом МГУ им Н.П. Огарёва (протокол № 102 от 31.01.2022г). Эксперименты проведены на 92 белых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 гр., которые содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. После 1 недели карантина крысы были случайным образом распределены на 3 группы: (1) контроля (метаболически-нейтральные), (2) гипергликемии, условно принятая как сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), (3)

гипергликемии и гиперхолестеринемии, условно принятая как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа).

Воссоздание экспериментальных нарушений метаболизма

СД 1 типа у крыс был индуцирован однократным внутрибрюшным введением аллоксана в дозе 135 мг/кг (после предварительной 24-часовой депривации пищи при сохраненном доступе к воде). СД 2 типа воспроизводился путем однократного внутрибрюшного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг с последующим ежедневным введением масляного раствора холестерина в дозе 40 мг/кг per os в течение 30 сут, по методу О.В. Артемьевой и А.В. Зорькиной (2005). Группа контроля однократно внутрибрюшинно получала эквивалентный объем 0,9% р-р натрия хлорида и затем - стандартный рацион вивария.

Биохимические исследования

На утро 30-х суток часть животных каждой группы (по 10 из группы) забивали гильотинным способом (после предварительной наркотизации этиминалом натрия в дозе 60 мг/кг внутрибрюшинно однократно) для получения образцов крови из декапитационной раны. В полученных образцах крови исследовали уровень общего холестерина (ОХС) по методу Илька и глюкозы плазмы в реакции с орто-толуидином. Биохимические исследования проводились на фотоэлектрокалориметре КФК-2МП и спектрофотометре СФ-46.

Моделирование адреналовых аритмий

На 30-е сутки эксперимента оставшихся крыс каждой группы сначала наркотизировали этиминалом натрия (60 мг/кг внутрибрюшинно однократно) и после интубации трахеи осуществляли ИВЛ с 1% фторотаном в 100% кислороде. Половине животных каждой группы вводили исследуемый антиаритмик – амиодарона гидрохлорид (5 мг/кг однократно внутривенно), а второй половине - эквивалентный объем 0,9% раствора натрия хлорида. И спустя

1-2 минуты вводили раствор адреналина гидрохлорида в дозе 50 мг/кг внутривенно однократно для моделирования ЖНР.

Оценка антиаритмического эффекта

На протяжении экспериментального моделирования желудочковых дизритмий проводили запись ЭКГ во II стандартном отведении. В течение 30 минут оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту желудочковых экстрасистол (ЖЭ), желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ), частоту нарушений проводимости и летальность.

Исследование острой токсичности амиодарона

Экспериментальные исследования по определению острой токсичности амиодарона проводили на 120 белых лабораторных мышах обоего пола, массой 18–20 граммов. Нарушения метаболизма (условно СД 1 и СД 2) у экспериментальных групп моделировались по вышеуказанным методикам. Амиодарон вводился внутрибрюшинно. Показатель острой токсичности (LD₅₀) вычисляли по методу Беренса.

Статистическая обработка результатов

Данные представлены в виде таблиц и рисунков. Категориальные переменные представлены в виде чисел и процентов. Непрерывные переменные отображены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистические различия между двумя средними значениями зависимых переменных оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента или Фридмана, в зависимости от нормальности распределения. Различия в независимых непрерывных переменных между двумя группами проверялись на статистическую значимость с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от распределения данных. Различия в независимых непрерывных переменных между тремя и более группами

с ненормальным распределением оценивались с использованием критерия Краскала-Уоллиса с последующим тестом Ньюмена-Кейлса. Различия в категориальных переменных проверялись на статистическую значимость с помощью теста χ^2 . В случае, когда размеры выборки были небольшими (<5%) при анализе таблиц сопряженности был использован точный тест Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Все статистические исследования

проводили в программе Jamovi (версия 2.5.3).

Результаты

1. Биохимические показатели животных с СД 1 и СД 2 типа.

Развитие хронической гипергликемии (модель сахарного диабета 1 типа) и сочетанного нарушения метаболизма – хронической гипергликемии с гиперхолестеринемией (модель сахарного диабета 2 типа) подтверждено достоверно повышенными уровнями глюкозы плазмы и общего холестерина у крыс (Табл. 1).

Таблица 1

Уровни глюкозы плазмы и общего холестерина у крыс СД 1 и СД 2 типа на 30-е сутки эксперимента

Table 1

Fasting plasma glucose and total cholesterol levels in type 1 and type 2 diabetes rats on day 30 of the experiment

Группа	Глюкоза плазмы, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
Контроль, n=10	4,73 ± 0,4	1,84 ± 0,1
СД 1 тип, n=10	16,9 ± 1,7 †	2,24 ± 0,2
СД 2 тип, n=10	17,6 ± 1,8 †	2,81 ± 0,1 † §

Примечание: † – $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля; ‡ – $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля, § – $p < 0,05$ по сравнению с группой СД 1 типа.

Note: † – $p < 0.01$ compared to control rats; ‡ – $p < 0.001$ compared to control rats, § – $p < 0.05$ compared to type 1 diabetes rats.

К 30-м суткам, средний уровень глюкозы плазмы крыс с СД 1 был значительно выше чем в группе контроля (16,9±1,7 и 4,73±0,4 ммоль/л, соответственно, $p < 0,01$), тогда как уровень общего холестерина достоверно не различался между данными группами (2,24±0,2 и 1,84±0,1 ммоль/л, в группе СД 1 и контроля, соответственно, $p = 0,103$). Животные с СД 2 имели достоверно повышенные уровни как глюкозы плазмы (17,6±1,8 ммоль/л), так и общего холестерина (2,81±0,1 ммоль/л) по сравнению с группой контроля (4,73±0,4 ммоль/л и 1,84±0,1 ммоль/л, соответственно).

2. Антиаритмическая эффективность амиодарона на модели адреналовой аритмии у крыс с СД1 и СД 2 типа.

Все исследуемые группы животных исходно имели сопоставимые показатели ЧСС до начала экспериментального

моделирования адреналовых аритмий (Табл. 2). ЧСС животных во всех трех группах через 1 минуту после введения амиодарона так же достоверно не отличалась от исходных значений. Через 1 минуту после введения адреналина животным отмечено достоверное снижение ЧСС на 27% и 37%, 42% и 50%, 30% и 40% в группе контроля и метаболически-нейтральных животных, получивших амиодарон, СД 1 типа и СД 1 типа, получивших амиодарон, СД 2 типа и СД 2 типа, получивших амиодарон, соответственно. Стоит отметить, что ЧСС крыс с СД 1 типа, получивших амиодарон, через 1 минуту после введения адреналина была достоверно ниже аналогичного показателя в группе контроля (Табл. 2).

Частота желудочковых аритмий, индуцированных введением адреналина в экспериментальных группах отражена на рисунке 1.

Таблица 2

ЭКГ-характеристики крыс с СД 1 и СД 2 типа при моделировании адреналовых желудочковых аритмий

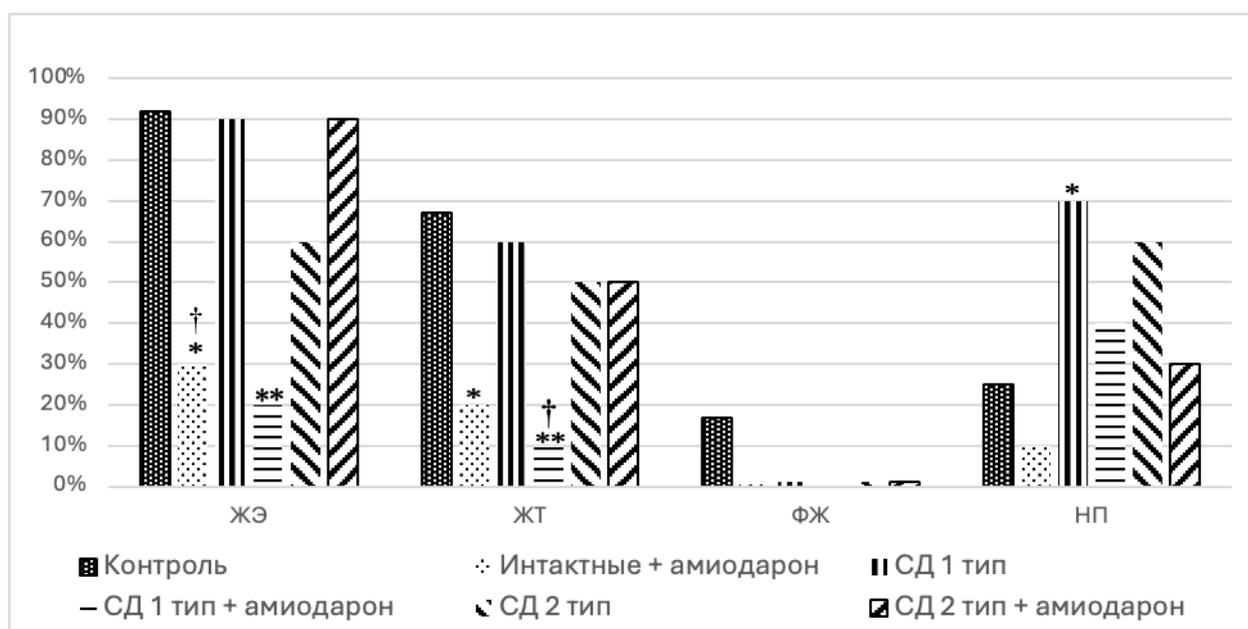
Table 2

ECG characteristics in type 1 and type 2 diabetes rats during the modeling of epinephrine-induced ventricular arrhythmias

Группа / показатель	Контроль (n=12)	Метаболически-нейтральные + амиодарон (n=10)	СД 1 тип (n=10)	СД 1 тип + амиодарон (n=10)	СД 2 тип (n=10)	СД 2 тип + амиодарон (n=10)
ЧСС исходная, уд/мин	365 ± 18	355 ± 24	372 ± 21	382 ± 25	342 ± 21	384 ± 18
ЧСС через 1 мин после амиодарона, уд/мин		336 ± 27		366 ± 21		396 ± 15
ЧСС через 1 мин после адреналина, уд/мин	265 ± 16 ^b	224 ± 13 ^b	214 ± 14 ^b	191 ± 8 ^{b,c}	239 ± 16 ^b	231 ± 12 ^b

Примечание: а – p<0,01 по сравнению с исходной ЧСС в данной группе; b – p<0,001 по сравнению с исходной ЧСС в данной группе; c – p<0,05 по сравнению с ЧСС в группе контроля через 1 минуту после введения адреналина.

Note: a – p<0.01 compared to baseline heart rate in this group; b – p<0.001 compared to baseline heart rate in this group; c – p<0.05 compared to heart rate in the control rats, 1 minute after the epinephrine administration.



Примечание: * – p<0,05 по сравнению с группой контроля; ** – p<0,01 по сравнению с группой контроля; † – p<0,05 по сравнению с данной метаболической группой, не получавшей амиодарон. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков, НП – нарушения проводимости.

Рис. 1. Частота адреналин-индуцированных желудочковых аритмий и нарушений проводимости у животных группы контроля, метаболически-нейтральных животных, получавших амиодарон (интактные + амиодарон), СД 1 типа, СД 1 типа, получавших амиодарон (СД 1 тип + амиодарон), СД 2 типа и СД 2 типа, получавших амиодарон (СД 2 тип + амиодарон).

Note: * – p<0.05 compared to the control rats; ** – p<0.01 compared to the control rats; † – p<0.05 compared to same metabolic model not receiving amiodarone. ЖЭ – premature ventricular contractions; ЖТ – ventricular tachycardia; ФЖ – ventricular fibrillation, НП – conduction disturbances.

Fig. 1. Incidence of epinephrine-induced ventricular arrhythmias and conduction disturbances in animals of control group, metabolically neutral rats receiving amiodarone (intact + amiodarone), type 1 diabetes rats, type 1 diabetes rats receiving amiodarone (type 1 diabetes + amiodarone), type 2 diabetes rats, and type 2 diabetes rats receiving amiodarone (type 2 diabetes + amiodarone).

Однократное внутривенное введение амиодарона в дозе 5 мг/кг перед моделированием адреналовой аритмии животным без метаболических нарушений привело к достоверному снижению частоты желудочковых аритмий: ЖЭ зарегистрированы у 3 (30%), а ЖТ у 2 (20%) метаболически-нейтральных крыс, получавших амиодарон, по сравнению с 11 (92%) и 8 (67%) крысами, соответственно, в группе контроля (не получавших амиодарон) (Рис. 1). Летальность в группе метаболически-нейтральных животных, получавших амиодарон была достоверно ниже, чем в группе контроля (0; 0% и 5; 42% животных, соответственно, $p=0,0396$). Достоверной разницы в частоте нарушений проводимости среди животных без метаболических нарушений, получавших и не получавших амиодарон не зафиксировано (Рис. 1).

В группе животных с СД 1 типа введение амиодарона привело к достоверному уменьшению частоты ЖЭ и ЖТ (Рис. 1). ЖЭ зарегистрированы только в 2 (20%) случаях по сравнению с 11 (92%) в группе контроля и 9 (90%) – в группе животных с СД 1 типа не получавших исследуемого антиаритмика. ЖТ имело лишь одно (10%) животное по сравнению с 8 (67%) в группе контроля и 6 (60%) в группе крыс с СД 1 типа, не получавших амиодарона. Летальность животных в группе СД 1 типа, получавших амиодарон составила 20% и не отличалась достоверно от группы контроля (42%) и СД 1 типа без введения амиодарона (40%, $p=1,0$). Частота нарушений проводимости у крыс с СД 1

типа, получавших амиодарон также достоверно не различались от группы контроля и СД 1 типа без предварительного введения амиодарона (Рис. 1).

В группе СД 2 типа, введение амиодарона не привело к достоверному снижению частоты ЖНР (Рис. 1). ЖЭ регистрировались у 9 (90%) животных с СД 2 типа, получавших амиодарон, в сравнении с 11 (92%) – в группе контроля и 6 (60%) – в группе СД 2 типа, не получавших амиодарона. ЖТ имели 5 (50%) животных по сравнению с 8 (67%) в группе контроля и 5 (50%) в группе СД 2 типа, не получавших амиодарона. При этом, у 2 (20%) животных с СД 2 типа, получавших амиодарон возникли пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, которых не отмечалось в других сериях. Атриовентрикулярные блокады 1-й и 2-й степени развились у 3 (30%) животных; их частота не отличалась от таковой в группе контроля ($n=3$; 25%) и СД 2 типа, не получавших амиодарона ($n=6$; 60%). Однако, несмотря на сопоставимую частоту и «отягощенность» ЖНР в группе крыс с СД 2, получавших амиодарон, летальность ($n=1$; 10%) достоверно не отличалась от группы контроля ($n=5$; 42%) и животных с СД 2 типа, не получавших амиодарона ($n=1$; 10%).

3. Исследование острой токсичности амиодарона у животных с СД 1 и СД 2 типа.

Эксперимент проведен на 120 белых нелинейных мышах обоего пола, массой 18-20 граммов. Полученные результаты отражены в таблице 3.

Таблица 3

ЛД₅₀ амиодарона у животных с СД 1 и СД 2 типа

Table 3

LD₅₀ of amiodarone in type 1 and type 2 diabetes mice

Препарат	Контроль (n=40)	СД 1 тип (n=40)	СД 2 тип (n=40)
Амиодарон, мг/кг	234,18 ± 7,42	113,22 ± 5,13*	85,33 ± 5,79*

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.
Note. * $p<0.05$ compared to control mice.

Показано, что токсичность амиодарона возрастала в условиях нарушений метаболизма (СД 1 и СД 2 типа) по сравнению с группой

контроля. Причем, ЛД₅₀ была наименьшей в группе сочетания гипергликемии с гиперхолестеринемией (СД 2 типа).

Обсуждение. Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире и в большинстве случаев ассоциируется с серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями, включая ЖНР, которые значительно повышают риск смерти у пациентов с диабетом. Из-за сложной и многофакторной природы взаимосвязь между СД и сердечными аритмиями еще не до конца понятна. Отклонения, наблюдаемые на ЭКГ и в работе сердца у пациентов с диабетом, в основном связаны с изменениями в работе вольтаж-зависимых ионных каналов, которые являются критическими факторами, определяющими продолжительность и морфологию сердечного потенциала действия. На клеточном уровне при СД удлинение потенциала действия и дефекты сократительной функции обычно возникают из-за сочетания снижения токов K^+ , измененных токов Na^+ и Ca^{2+} наряду с нарушением внутриклеточного метаболизма Ca^{2+} в диабетических кардиомиоцитах [14]. Механизмом, с помощью которого гипергликемия способствует электрической нестабильности миокарда желудочков, может быть повышение симпатической активности, увеличение цитозольного Ca^{2+} кардиомиоцитов или сочетание обоих механизмов [15]. При этом крысы как с СД 1, так и СД 2 типа, по-видимому, имеют схожие нарушения в работе вольтаж-зависимых ионных каналов кардиомиоцитов [14]. В нашем исследовании частота как ЖЭ, так и ЖТ достоверно не отличалась между метаболически-нейтральными крысами, крысами с условным СД 1 и 2 типа (не получавших амиодарон) (Рис. 1), что потенциально свидетельствует об отсутствии значимых различий в задействованных механизмах аритмогенеза, обусловленных работой вольтаж-зависимых ионных каналов.

Традиционно для модификации аномальных ионных токов, и тем самым,

устранения сердечных аритмий, используют антиаритмики. Амиодарон, антиаритмический препарат широкого спектра действия, при внутривенном введении оказывает свой эффект за счет нескольких механизмов, включая выраженное ингибирование входящих токов Na^+ и Ca^{2+} , а также β -адренергических рецепторов (в меньшей степени) [16]. И хотя данные механизмы эффективны для подавления адреналовых желудочковых аритмий у метаболически нейтральных животных [17, 18], их эффективность при сопутствующих нарушениях метаболизма изучена недостаточно. В настоящем исследовании впервые показан различный ответ на терапию амиодароном между животными с аллоксановым диабетом и сочетанием аллоксанового диабета с гиперхолестеринемией, подвергшихся адреналин-индуцированным ЖНР. У крыс с аллоксановым диабетом наблюдалось значительное снижение частоты и тяжести ЖНР на фоне введения амиодарона, что свидетельствует о его эффективности в этой группе. Данный эффект может быть обусловлен выраженным ингибирующим влиянием амиодарона на Ca^{2+} каналы и кардиальную автономную нервную систему, за счет повышения тонуса блуждающего нерва и снижения симпатической преганглионарной активности [19]. Напротив, крысы с условным СД 2 типа не продемонстрировали аналогичного терапевтического ответа, что подчеркивает потенциальную резистентность или снижение эффективности амиодарона при сочетании диабета с гиперхолестеринемией. На наш взгляд, различия в ответе на терапию амиодароном могут быть обусловлены рядом факторов.

Во-первых, мы выяснили, что у животных с СД 1 и СД 2 типа, в сравнении с животными без нарушений метаболизма возрастала токсичность амиодарона (Табл. 3). При этом LD_{50} амиодарона была наименьшей в группе с сочетанным нарушением метаболизма (гипергликемия-

гиперхолестеринемия), что может гипотетически объяснить кардиодепрессивный эффект амиодарона, способствовавший не только его сниженной эффективности в отношении ЖНР, но и появлению устойчивой желудочковой тахикардии у крыс с СД 2 типа.

В свою очередь более значимое снижение ЛД₅₀ амиодарона у животных с СД 2 типа может быть результатом изменения фармакокинетики и фармакодинамики амиодарона, обусловленных дислипидемией. В нескольких лабораторных [20, 21] и клинических исследованиях [22] показано изменение объема распределения амиодарона в тканях в пользу большего захвата тканями сердца, опосредованного липопротеиновыми рецепторами, что теоретически, может способствовать повышению кардиальной токсичности амиодарона в условиях нарушения липидного обмена.

Еще одним возможным объяснением сниженной эффективности амиодарона в отношении ЖНР при СД 2 типа может служить отсроченное начало действия исследуемого антиаритмика. В исследовании [23] было показано, что антиаритмические эффекты амиодарона у пациентов с СД 2 типа и неконтролируемой фибрилляцией или трепетанием предсердий были отсроченными по сравнению с лицами без диабета ($6,8 \pm 6,0$ часов в группе контроля против $98 \pm 14,8$ часов в группе СД 2 типа, $p=0,0004$).

Заключение. Данное исследование показало, что, хотя амиодарон эффективно подавляет ЖЭ и ЖТ, вызванные адреналином у метаболически нейтральных животных и крыс с аллоксановым диабетом, его терапевтическая эффективность снижена у крыс с сочетанием диабета и гиперхолестеринемии. Измененный метаболизм и фармакокинетика амиодарона, обусловленные сочетанием хронической гипергликемии с дислипидемией могут способствовать

вариабельному ответу на терапию амиодароном. Мы полагаем, что диабет и связанные с ним нарушения обмена веществ необходимо учитывать при выборе антиаритмической терапии. Дальнейшие исследования на популяции пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими нарушениями метаболизма могут помочь в проверке данной гипотезы и определении эффективной и безопасной дозы амиодарона у дынных пациентов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Shomanova Z, Ohnewein B, Scherthaner C, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):578. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
2. Junttila MJ, Kiviniemi AM, Lepojärvi ES, et al. Type 2 diabetes and coronary artery disease: Preserved ejection fraction and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1450-1456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.017>
3. Tsartsalis D, Korela D, Karlsson LO, et al. Risk and Protective Factors for Sudden Cardiac Death: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:848021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.848021>
4. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World Journal of Diabetes*. 2013;4(5):177-189. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i5.177>

5. Huang CLH, Wu L, Jeevaratnam K, et al. Update on antiarrhythmic drug pharmacology. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(2):579-592. DOI: <https://doi.org/10.1111/jce.14347>
6. LaPointe NMA, Dai D, Thomas L, et al. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease. *American Journal of Cardiology*. 2015;115(3):316-322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.005>
7. Hamilton D, Nandkeolyar S, Lan H, et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(6):549-558. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00401-5>
8. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Resuscitation Outcomes Consortium - Amiodarone, Lidocaine or Placebo Study (ROC-ALPS): Rationale and Methodology Behind an Out-of-Hospital Cardiac Arrest Antiarrhythmic Drug Trial. *American Heart Journal*. 2014;167(5):653-659. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.010>
9. Wagner D, Kronick SL, Nawer H, et al. Comparative Effectiveness of Amiodarone and Lidocaine for the Treatment of In-Hospital Cardiac Arrest. *Chest*. 2023;163(5):1109-1119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.024>
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(3):225-237. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
11. Gopinathannair R, Pothineni NVK, Trivedi JR, et al. Amiodarone Use and All-Cause Mortality in Patients With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(11):e023762. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023762>
12. Ito I, Hayashi Y, Kawai Y, et al. Diabetes mellitus reduces the antiarrhythmic effect of ion channel blockers. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;103(3):545-550. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000229709.29185.88>
13. Xia Y, Forest S, Friedmann P, et al. Factors Associated With Prolonged Survival in Left Ventricular Assist Device Recipients. *Annals of Thoracic Surgery*. 2019;107(2):519-526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.08.054>
14. Ozturk N, Uslu S, Ozdemir S. Diabetes-induced changes in cardiac voltage-gated ion channels. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(1):1-18. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i1.1>
15. Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*. 2001;14(2):63-65.
16. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovascular Research*. 1997;35(1):13-29. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(97\)00114-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(97)00114-4)
17. Wójcicki J, Jaroszynska M, Drożdżik M, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol and atenolol in normolipidaemic and hyperlipidaemic obese subjects. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2003;24(5):211-218. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.357>
18. Awaji T, Wu ZJ, Hashimoto K. Acute antiarrhythmic effects of intravenously administered amiodarone on canine ventricular arrhythmia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1995;26(6):869-878. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-199512000-00004>
19. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Europace*. 2018;20(5):731-732. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eux373>
20. Brocks DR, Hamdy DA, Ben-Eltriki M, et al. Effect of rat serum lipoproteins on mRNA levels and amiodarone metabolism by cultured primary rat hepatocytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;102(1):262-270. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.23348>
21. Shayeganpour A, Korashy H, Patel JP, et al. The impact of experimental hyperlipidemia on the distribution and metabolism of amiodarone in rat. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;361(1-2):78-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.019>
22. Hashimoto N, Doki K, Kawano S, et al. Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(3):771-781. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13199>
23. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, et al. Effect of antiarrhythmic therapy with intravenous

loading dose of amiodarone: evidence for an altered response in diabetic patients. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1998;18(3):109-120.

References

1. Shomanova Z, Ohnewein B, Scherthaner C, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):578. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>
2. Junttila MJ, Kiviniemi AM, Lepojärvi ES, et al. Type 2 diabetes and coronary artery disease: Preserved ejection fraction and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1450-1456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.017>
3. Tsartsalis D, Korela D, Karlsson LO, et al. Risk and Protective Factors for Sudden Cardiac Death: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:848021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.848021>
4. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World Journal of Diabetes*. 2013;4(5):177-189. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i5.177>
5. Huang CLH, Wu L, Jeevaratnam K, et al. Update on antiarrhythmic drug pharmacology. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(2):579-592. DOI: <https://doi.org/10.1111/jce.14347>
6. LaPointe NMA, Dai D, Thomas L, et al. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease. *American Journal of Cardiology*. 2015;115(3):316-322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.005>
7. Hamilton D, Nandkeolyar S, Lan H, et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(6):549-558. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00401-5>
8. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Resuscitation Outcomes Consortium - Amiodarone, Lidocaine or Placebo Study (ROC-ALPS): Rationale and Methodology Behind an Out-of-Hospital Cardiac Arrest Antiarrhythmic Drug Trial. *American Heart Journal*. 2014;167(5):653-659. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.010>
9. Wagner D, Kronick SL, Nawer H, et al. Comparative Effectiveness of Amiodarone and Lidocaine for the Treatment of In-Hospital Cardiac Arrest. *Chest*. 2023;163(5):1109-1119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.024>
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(3):225-237. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
11. Gopinathannair R, Pothineni NVK, Trivedi JR, et al. Amiodarone Use and All-Cause Mortality in Patients With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(11):e023762. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023762>
12. Ito I, Hayashi Y, Kawai Y, et al. Diabetes mellitus reduces the antiarrhythmic effect of ion channel blockers. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;103(3):545-550. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000229709.29185.88>
13. Xia Y, Forest S, Friedmann P, et al. Factors Associated With Prolonged Survival in Left Ventricular Assist Device Recipients. *Annals of Thoracic Surgery*. 2019;107(2):519-526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.08.054>
14. Ozturk N, Uslu S, Ozdemir S. Diabetes-induced changes in cardiac voltage-gated ion channels. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(1):1-18. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i1.1>
15. Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*. 2001;14(2):63-65.
16. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovascular Research*. 1997;35(1):13-29. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(97\)00114-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(97)00114-4)
17. Wójcicki J, Jaroszynska M, Drożdżik M, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol and atenolol in normolipidemic and hyperlipidemic obese subjects. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2003;24(5):211-218. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.357>
18. Awaji T, Wu ZJ, Hashimoto K. Acute antiarrhythmic effects of intravenously administered amiodarone on canine ventricular arrhythmia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1995;26(6):869-878. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-199512000-00004>
19. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working

Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). EP Europace. 2018;20(5):731-732. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eux373>

20. Brocks DR, Hamdy DA, Ben-Eltriki M, et al. Effect of rat serum lipoproteins on mRNA levels and amiodarone metabolism by cultured primary rat hepatocytes. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013;102(1):262-270. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.23348>

21. Shayeganpour A, Korashy H, Patel JP, et al. The impact of experimental hyperlipidemia on the distribution and metabolism of amiodarone in rat. International Journal of Pharmaceutics. 2008;361(1-2):78-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.019>

22. Hashimoto N, Doki K, Kawano S, et al. Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins. Clinical and Translational Science. 2022;15(3):771-781. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13199>

23. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, et al. Effect of antiarrhythmic therapy with intravenous loading dose of amiodarone: evidence for an altered response in diabetic patients. International Journal of Clinical Pharmacology Research. 1998;18(3):109-120.

Статья поступила в редакцию 19 июня 2024 г.
Поступила после доработки 20 сентября 2024 г.
Принята к печати 8 октября 2024 г.

Received 19 June 2024

Revised 20 September 2024

Accepted 8 October 2024

Информация об авторах

Евгений Дмитриевич Козлов, старший преподаватель кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация, E-mail: dr.kozlov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>.

Ангелина Владимировна Зорькина, доктор медицинских наук, профессор кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация, E-mail: wind-lina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>.

Information about the authors

Evgeniy D. Kozlov, Senior Lecturer at the Department of Outpatient Therapy, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia, E-mail: dr.kozlov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>.

Angelina V. Zorkina, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Outpatient Therapy, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia, E-mail: wind-lina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>.