

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ЦИНКА (СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

## ANTI-ISCHEMIC EFFECT OF A ZINC-BASED DRUG (A COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY)

**М.А. Зайцева\***

**M.A. Zaytseva\***

ФГУН Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Federal State Scientific Institution «Institute of Toxicology», Federal Medico-Biological Agency, St.Petersburg, Russia

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экспериментальный инфаркт миокарда, противоишемическая активность, Ацизол, Ренитек, Стрептокиназа

**KEY WORDS:** experimental myocardial infarction, anti-ischemic activity, Acizol, Renitec, Streptokinase

**РЕЗЮМЕ:** Проведена оценка эффективности препарата цинка Ацизол при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс, вызванном перевязкой левой коронарной артерии, в сравнении с известными препаратами: Ренитек и Стрептокиназа. Моделирование инфаркта миокарда проводили перевязкой левой коронарной артерии. Сравнительная эффективность препаратов оценивалась по летальности, клинической картине и параметрам ЭКГ. Показано, что Ацизол в условиях развития экспериментального инфаркта миокарда обладает противоишемическим действием, препятствует формированию очага некроза и достоверно повышает выживаемость экспериментальных животных в условиях острой гипоксии, так же как Ренитек и Стрептокиназа.

**ABSTRACT:** Efficacy of the zinc-based drug Acizol at experimental myocardial infarction was assessed in comparison with two other drugs: Renitec and Streptokinase. The study was done on white rats. The acute experimental myocardial infarction was modeled by left coronary artery ligation. The studied medicines were administrated intragastrically one time per day during 5 days before acute experimental myocardial infarction and during 7 days after. The control animals were administrated by pure solvent. The obtained results showed that Acizol has anti-ischemic activity and increases the animal survival rate at experimental acute hypoxia not less effectively than Ren-

itec or Streptokinase. Acizol can increase contraction activity and accelerate the intracardiac conductivity.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что препараты микроэлементов — магний, селен, цинк, хром — применяются с целью улучшения функций миокарда. Препарат Ацизол представляет собой комплексное цинкорганическое соединение. В условиях чрезвычайных ситуаций введение Ацизола пострадавшим непосредственно на месте аварии повышает их шансы на выживание при тяжелых формах интоксикации CO, ускоряет элиминацию оксида углерода из организма и способствует успеху последующих медицинских мероприятий (кислородотерапия, симптоматическая медикаментозная терапия). Механизм действия Ацизола объясняется его влиянием на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего улучшаются кислород-связывающие свойства крови (снижение константы Хилла) и уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода. Кроме того, Ацизол снижает потребность организма в кислороде, способствует повышению устойчивости к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку O<sub>2</sub> (головной мозг, миокард, печень). Предварительные доклинические исследования показали, что предварительное курсовое ежедневное пероральное введение мышам препарата Ацизол увеличивает адаптационные возможности организма, в том числе способность к антирадикальной

\* Адрес для переписки: Зайцева Мария Анатольевна, к.м.н.; ФГУН Институт токсикологии ФМБА России; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; E-mail: alpha-2@mail.ru

защите и противодействие стрессу. Адаптогенные и антирадикальные свойства Ацизола были подтверждены на модели острой гипоксии (Zaytseva et al., 2004).

В настоящем исследовании предстояло оценить эффективность препарата Ацизол при экспериментальном инфаркте миокарда (ЭИМ), вызванном перевязкой левой коронарной артерии, в сравнении с известными препаратами: Ренитек и Стрептокиназа (Бабаниязов и др., 2005). Работа выполнялась в соответствии с «Методическими указаниями по изучению противоишемического (антиангинального) действия фармакологических веществ» (2000).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнялись на нелинейных белых крысах-самцах массой 180—230 г, возрастом 3,5—4 месяца. Крысы были получены из питомника Рапполово, Санкт-Петербург. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного. Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации. Моделирование инфаркта миокарда проводили перевязкой левой коронарной артерии по способу Г.И. Дьячука и Г.Я. Лапкиной (1992). Регистрацию ЭКГ проводили на ненаркотизированных животных с помощью полиграфа RM-6000 (Япония).

ли в физиологическом растворе внутривенно медленно 1 раз в сутки курсом 5 дней до ЭИМ и 1 раз в сутки курсом 7 дней после ЭИМ. Животным с ЭИМ без лечения (контроль) вводили растворитель. Сравнительная эффективность препаратов оценивалась по летальности, клинической картине и ЭКГ (1 ч и 7 дней) (Методические указания..., 2000).

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по Стьюденту—Фишеру.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное моделирование инфаркта миокарда сопровождалось примерно 60%-ной смертностью. Результаты исследования динамики ЭКГ не выявили практически никаких различий между исследуемыми группами до начала лечения и через 5 дней терапии. Анализ ЭКГ выявил распределение животных в опытных группах в зависимости от регистрации подъема сегмента ST, что характеризует наличие экспериментального инфаркта миокарда у животных с выделением в каждой опытной группе подгрупп с зарегистрированным инфарктом миокарда (ИМ) и без электрокардиографических признаков инфаркта миокарда (БИМ) на сроке 1 ч (табл. 1). Как свидетельствуют представленные данные, на фоне предварительной терапии препаратами Ренитек и Ацизол наблюдается достоверное снижение частоты возникновения экспериментального инфаркта миокарда примерно в 2 раза по сравнению с группой контроля, а

*Таблица 1. Влияние исследуемых препаратов на частоту возникновения экспериментального инфаркта миокарда у подопытных животных, %*

Показатели, %	Контроль (n = 9)	Ренитек (n = 10)	Стрептокиназа (n = 11)	Ацизол (n = 11)
ИМ	89,9	40,0	36,4	45,5
БИМ	10,1	60,0	63,6	54,5

Всего было сформировано 5 экспериментальных групп (каждая экспериментальная группа включала по 15 животных):

1. Интактные животные (ложнооперированные).
2. Животные с ЭИМ без лечения.
3. Животные с ЭИМ — терапия препаратом Ренитек (1 мг/кг).
4. Животные с ЭИМ — терапия препаратом Стрептокиназа (22 000 МЕ/кг).
5. Животные с ЭИМ — терапия препаратом Ацизол (60 мг/кг).

Исследуемые препараты вводили интрагастралью в легкой крахмальной взвеси 1 раз в сутки курсом 5 дней до ЭИМ и 1 раз в сутки курсом 7 дней после ЭИМ. Препарат Стрептокиназа вводи-

на фоне терапии препаратом Стрептокиназа — в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Выживаемость на фоне терапии препаратами Ренитек, Стрептокиназа и Ацизол была достоверно выше (примерно в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) по сравнению с выживаемостью в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии противоишемического действия у препаратов Ренитек, Стрептокиназа и Ацизол и повышении устойчивости миокарда экспериментальных животных к гипоксии, обусловленной предварительным введением препаратов. Об этом косвенно также свидетельствует показатель выживаемости экспериментальных животных при моделировании ИМ.

Величина подъема ST свидетельствует о выраженности ишемических изменений (Кигель, Харабаджахьян, 1978; Методические указания..., 2000). Однако на фоне предварительной терапии препаратами Ренитек, Стрептокиназа и Ацизол наблюдается достоверно меньшая выраженность подъема сегмента ST примерно в 2–3 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о меньшей площади очага некроза и позволяет зарегистрировать противоишемический эффект для данных препаратов (табл. 2).

**Таблица 2. Влияние исследуемых препаратов на подъем сегмента ST у экспериментальных животных через 1 ч после ЭИМ,  $M \pm m$**

Группа	Средняя величина подъема ST, мм
Контроль	2,04 ± 0,22
Ренитек	0,78 ± 0,13*
Стрептокиназа	0,77 ± 0,10*
Ацизол	0,66 ± 0,14*

\*  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

Снижение ST ниже изолинии (депрессия) характеризует постинфарктные ишемические изменения и свидетельствует о недостаточности кровоснабжения, гипоксии миокарда. У животных на фоне терапии препаратами Ренитек, Стрептокиназа и Ацизол депрессия сегмента ST была менее выражена по сравнению с контролем в 3–4,4 раза ( $p < 0,05$ ). Этот факт говорит о наличии противоишемического эффекта у препаратов Ренитек, Стрептокиназа и Ацизол, повыше-

нии устойчивости миокарда к гипоксии на фоне данной терапии, причем данные эффекты наиболее выражены для препаратов Стрептокиназа и Ацизол.

Полученные экспериментальные данные позволили сделать вывод о том, что цинксодержащий препарат Ацизол в условиях развития экспериментального инфаркта миокарда обладает противоишемическим действием, препятствует формированию очага некроза и достоверно повышает выживаемость экспериментальных животных ( $p < 0,05$ ) в условиях острой гипоксии, так же как известные препараты Ренитек и Стрептокиназа.

## ЛИТЕРАТУРА

Бабаниязов Х.Х., Зайцева М.А., Нечипоренко С.П. и др. Коронароактивное антиишемическое и антиаритмическое средство. Заявка на изобретение № 2005119124. СПб., 2005.

Дьячук Г.И., Лапкина Г.Я. Способ получения экспериментального инфаркта миокарда у крыс: Удост. на рац. предложение № 1309. СПб., 1992.

Кигель Г.Б. Харабаджахьян А.В. Показатели биологической нормы для лабораторных животных. Ростов-на-Дону, 1978. 95 с.

Методические указания по изучению противоишемического (антиангинального) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Минздрав РФ, Ремедиум, 2000. С. 217–220.

Zaytseva M.A., Nechiporenko S.P., Kolbasov S.E., Zhurkovich I.K., Barinov V.A., Bondarenko V.A. Pre-clinical testing of Acizol: A safe and effective treatment for CO poisoning // Materials of the First Chemical Science and Commercialization Conference. Moscow, 2004.