

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ЦИНКОРГАНИЧЕСКОГО
АНТИГИПОКСАНТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
АДРЕНАЛИНОВОМ МИОКАРДИТЕ**

**EFFICACY OF A NEW ORGANIZINC ANTIHYPOXANT
IN EXPERIMENTAL ADRENALINE-INDUCED MYOCARDITIS**

**М.А. Зайцева^{1*}, С.П. Нечипоренко¹, М.В. Мелихова¹, З.Х. Бабаниязова²,
О.А. Вакуненко¹, И.А. Горгоцкий¹**
**М.А. Zaytseva^{1*}, S.P. Nechiporenko¹, M.V. Melikhova¹, Z.Kh. Babaniyazova²,
O.A. Vakunenkova¹, I.A. Gorgotsky¹**

¹ ФГУН Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

² ФГУ НИИ Фармакологии РАМН, Москва

¹ Federal State Scientific Institution «Institute of Toxicology», Federal Medico-Biological Agency, St.Petersburg, Russia

² Federal State Institution «Institute of Pharmacology», Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный миокардит, кардиомиопатия, Ацизол, токоферол

KEY WORDS: experimental myocarditis, cardiomyopathy, Acizol, tocopherol

РЕЗЮМЕ: Проведена оценка эффективности препарата цинка Ацизол при экспериментальном миокардите у крыс, вызванном длительным воздействием катехоламинов, в сравнении с альфа-токоферола ацетатом (витамином Е). Моделирование инфаркта миокарда проводили подкожным введением адреналина гидрохлорида. Сравнительная эффективность препаратов оценивалась по параметрам ЭКГ и результатам гистологического исследования. Показано, что Ацизол в условиях развития экспериментального миокардита оказывает выраженный лечебный эффект, сопоставимый, а по ряду показателей превосходящий таковой витамина Е.

ABSTRACT: Efficacy of the zinc-based drug Acizol at experimental myocarditis was assessed in comparison with that of alpha-tocopherol acetate. The study was done on white rats. The experimental myocarditis was modeled by repeated subcutaneous injection of adrenaline hydrochloride. The obtained results showed that Acizol has a distinct curative effect comparable or superior to that of vitamin E.

ВВЕДЕНИЕ

На долю миокардитов приходится 7–9% всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным патологоанатомов, воспалительное поражение миокарда выявляется в среднем в 4–10% случаев

вскрытий (Коваленко, Несукай, 2001). Миокардиты традиционно являются той нозологической формой, при встрече с которой большинство практикующих врачей испытывают определенные затруднения. Это обусловлено целым рядом обстоятельств, в том числе трудностями их диагностики и особенно сложностями в выборе направлений терапии (Бойцов, 2003). Массивность гибели кардиомиоцитов, наступающей в основном не только вследствие основной причины — некроза, но и апоптоза, является главным фактором развития систолической дисфункции миокарда. Выраженные признаки воспаления, отек, нарушения микроциркуляции и накопление свободных радикалов наиболее ярко представлены в первые дни недели заболевания. В это время нарушение механизма энергопродукции обусловлено торможением аэробных процессов (гликолиза и бета-окисления жирных кислот) и соответственно активацией анаэробного гликолиза, сопровождающегося выраженным накоплением недоокисленных продуктов (Капелько, Попович, 1990; Бойцов, 2003). В терапии миокардитов традиционно применяются нестероидные и стероидные противовоспалительные средства. Однако доказанного эффекта от них пока не получено (Хейт, 1975; Капелько, Попович, 1990; Бойцов, 2003). В последнее время широко и довольно успешно стали применяться средства метаболической терапии. Это глюкозо-калий-инсулиновые смеси, панангин, рибоксин, а также витамины С, Е и группы В. Однако средства метаболической терапии представляют собой лишь отдельный фрагмент возможнос-

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

тей метаболической коррекции, что обусловлено облигатностью дистрофических процессов при любом воспалительном заболевании миокарда (Коваленко, Несукай, 2001; Бойцов, 2003).

Как показывают долгосрочные клинические исследования, одну из ведущих ролей в патогенезе миокардита играет также дефицит цинка в кардиомиоцитах, что является причинно-следственным фактором в поддержании высокой активности свободнорадикальных процессов с повреждением клеточных мембран и прогрессирующим угнетением антиоксидантной защиты. В связи с этим представляется весьма актуальным создание и изучение новых металлоорганических соединений, применение которых могло бы способствовать более полной коррекции метаболических нарушений в условиях развивающейся миокардиодистрофии (Капелько, Попович, 1990; Коваленко, Несукай, 2001; Бойцов, 2003; Tomat et al., 2005). В Институте токсикологии (Санкт-Петербург) был изучен новый металлоорганический антигипоксикант, представляющий собой комплексное цинкорганическое соединение — бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат. Было показано, что новое соединение обладает влиянием на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего улучшаются кислородсвязывающие свойства крови (снижение константы Хилла), и соответственно снижает потребность организма в кислороде, способствует повышению устойчивости к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку O_2 (головной мозг, миокард, печень), что было подтверждено на модели острой гипоксии (Станкевич, Лобурец, 2000).

В настоящем исследовании предстояло оценить эффективность нового цинкорганического антигипоксиканта при экспериментальном миокардите (ЭМ), вызванном длительным воздействием катехоламинов, в сравнении с известным препаратом: альфа-токоферола ацетат (витамин Е) (Коваленко, Несукай, 2001; Бойцов, 2003).

В рамках настоящего исследования предстояло решить следующие задачи:

1. Изучить изменения электрокардиографических показателей экспериментальных животных в условиях ЭМ на фоне терапии новым цинкорганическим антигипоксикантом.

2. Изучить гистологические изменения у экспериментальных животных в условиях ЭМ на фоне терапии новым цинкорганическим антигипоксикантом.

3. Сопоставить фармакологические эффекты нового цинкорганического антигипоксиканта и препарата базисной метаболической терапии миокардита витамина Е.

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. Моделирование адреналинового миокардита проводили длительным воздействием катехоламинов по методу Флетчера и Эмилсона (Хейт, 1975; Капелько, Попович, 1990; Каркищенко, 2004). Для моделирования животным подкожно вводили адреналина гидрохлорид в дозе 0,5 мг/кг ежедневно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Всего было сформировано 4 экспериментальные группы по 15 животных:

1. Интактные животные.
2. Животные с ЭМ без лечения.
3. Животные с ЭМ — терапия препаратом витамин Е (10 мг/кг).
4. Животные с ЭМ — терапия цинкорганическим антигипоксикантом (60 мг/кг).

Исследуемые препараты вводили интрагастралью в легкой крахмальной взвеси 1 раз в сутки курсом 7 дней после ЭМ. Интактным животным и животным с ЭМ без лечения вводили растворитель. Результаты исследования оценивали по данным ЭКГ и гистологически после эвтаназии передозировкой общего анестетика (Капелько, Попович, 1990; Каркищенко, 2004).

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по Стьюденту-Фишеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Катехоламиновое воздействие на протяжении 14 дней сопровождалось 13% гибелью экспериментальных животных. Согласно литературным данным (Капелько, Попович, 1990), гибель на фоне ЭМ составляет обычно около 18%. На фоне экспериментального адреналинового миокардита через 14 дней наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды зубца R в 1,7 раза — на 44% ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой, достоверное уменьшение амплитуды зубца S в 2 раза — на 50% ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой. Это свидетельствует о достоверном выраженном снижении сократительной активности миокарда и, согласуясь с данными литературы, также подтверждает валидность полученной модели (рис. 1) (Капелько, Попович, 1990; Каркищенко, 2004). Зарегистрировано развитие остроконечного высокого зуб-

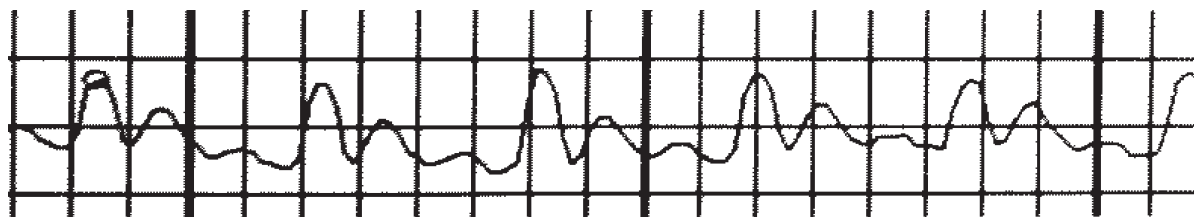


Рис. 1. ЭКГ крысы с экспериментальным адреналиновым миокардитом. 14 день

ца Т (0,8R), что свидетельствует об увеличении левого желудочка и выраженных метаболических нарушениях в миокарде.

У животных из контрольной группы с экспериментальным адреналиновым миокардитом без лечения в последующие 7 дней исследования наблюдалось достоверное выраженное уменьшение амплитуды зубцов Р, R и S в 2–3 раза ($p < 0,05$), что является одним из ЭКГ-признаков формирования левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности с перегрузкой и гипертрофией данных

отделов сердца, с сохранением остроконечного высокого зубца Т. Терапия витамином Е через 7 дней предотвращала выраженное уменьшение сократительной активности миокарда, что проявляется в достоверном увеличении амплитуды зубцов Р, R в 2 раза ($p < 0,05$), однако полной нормализации данного показателя не наблюдалось: амплитуда достоверно ниже в 1,5 раза по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$). Следует отметить выраженное достоверное уменьшение амплитуды зубца S в 2 раза ($p < 0,05$), как и в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1. Влияние исследуемых препаратов на ЭКГ экспериментальных животных на фоне экспериментального адреналинового миокардита, $M \pm t$

Показатели	Экспериментальная группа			
	Интактные	Контроль	Витамин Е	Цинкорганический антигипоксикант
Фон				
ЧСС, уд/мин	445 ± 30	418 ± 32	452 ± 31	463 ± 12
Р, мВ	0,29 ± 0,006	0,25 ± 0,005	0,27 ± 0,005	0,32 ± 0,006
R, мВ	1,71 ± 0,19	1,85 ± 0,19	1,65 ± 0,17	1,72 ± 0,15
S, мВ	0,45 ± 0,12	0,49 ± 0,11	0,40 ± 0,11	0,44 ± 0,11
Т, мВ	0,21 ± 0,05	0,21 ± 0,04	0,22 ± 0,05	0,20 ± 0,05
PQ, мс	36 ± 10	39 ± 9	35 ± 9	34 ± 6
QT, мс	48 ± 5	47 ± 5	51 ± 5	48 ± 5
Экспериментальный миокардит — срок — 14 день				
ЧСС, уд/мин	420 ± 30	415 ± 24	406 ± 23	413 ± 20
Р, мВ	0,26 ± 0,06	0,23 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,03
R, мВ	1,84 ± 0,18	1,04 ± 0,13*	1,10 ± 0,11*	1,05 ± 0,10*
S, мВ	0,43 ± 0,11	0,22 ± 0,13*	0,23 ± 0,13*	0,20 ± 0,11*
Т, мВ	0,19 ± 0,05	0,48 ± 0,14*	0,45 ± 0,12*	0,40 ± 0,12*
PQ, мс	34 ± 10	39 ± 5	41 ± 4	32 ± 8
QT, мс	49 ± 5	51 ± 6	55 ± 5	51 ± 3
Терапия — срок — 21 день				
ЧСС, уд/мин	418 ± 28	359 ± 19* •	345 ± 22* •	398 ± 17
Р, мВ	0,24 ± 0,06	0,10 ± 0,03* •	0,18 ± 0,06	0,19 ± 0,04
R, мВ	1,88 ± 0,19	0,59 ± 0,26* •	1,13 ± 0,21*	1,11 ± 0,27*
S, мВ	0,40 ± 0,11	0,11 ± 0,074* •	0,096 ± 0,05* •	0,36 ± 0,11 •
Т, мВ	0,17 ± 0,05	0,49 ± 0,08*	0,32 ± 0,16*	0,35 ± 0,19*
PQ, мс	31 ± 9	30 ± 7	38 ± 7	32 ± 5
QT, мс	48 ± 4	55 ± 9	58 ± 11	49 ± 6

* $p < 0,05$ по сравнению с интактными.

• $p < 0,05$ по сравнению с контролем ЭМ (14 дней).

Терапия цинкорганическим антигипоксантом также предотвращала выраженное уменьшение сократительной активности миокарда — наблюдалось достоверное увеличение амплитуды зубцов R и R в 2 раза по сравнению с контрольной группой, однако полной нормализации данного показателя также не наблюдалось. Следует отметить и достоверное увеличение амплитуды зубца S в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой — нормализация ($p < 0,05$) (рис. 2).

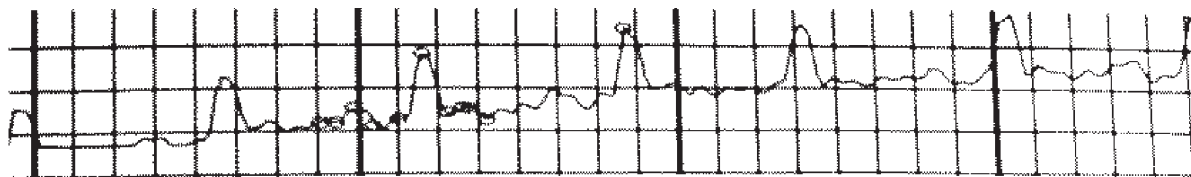


Рис. 2. ЭКГ крысы с адреналиновым миокардитом через 7 дней терапии цинкорганическим антигипоксантом

Однако на фоне терапии обоими исследуемыми препаратами амплитуда зубца T оставалась достоверно увеличенной в 2,5 раза, что свидетельствует о стойких метаболических нарушениях в кардиомиоцитах и сердечной декомпенсации с увеличением левого желудочка.

При гистологическом исследовании у крыс контрольной группы наблюдался очаговый интерстициальный миокардит с гидропической дистрофией и обильной инфильтрацией гистиоцитами, плазматическими клетками и фибробластами множественных участков трабекулярных мышц и сосочковых мышц левого желудочка сердца. У крыс получавших терапию как витамином E, так и цинкорганическим антигипоксантом, очаги интерстициального миокардита были единичными, скопления клеток фибропластического ряда были мелкими. Поперечная исчерченность миокарда левого желудочка и ядра кардиомиоцитов были четкими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные позволили сформулировать следующие выводы:

1. Новый цинкорганический антигипоксант в условиях экспериментального катехоламинового миокардита оказывал выраженный лечебный эффект, предотвращал выраженное уменьшение сократительной активности миокарда, уменьшал ЭКГ-проявления перегрузки правых отделов сердца, способствовал восстановлению амплитуды зубцов R, S, T.

2. Терапия новым цинкорганическим антигипоксантом экспериментального катехоламинового миокардита приводила к регрессии воспалительных изменений в кардиомиоцитах и достоверно способствовала более скорому восстановлению их нормальной структуры.

3. Выявленные фармакологические эффекты нового цинкорганического антигипоксанта сопоставимы с таковыми известного препарата базисной метаболической терапии миокардита — вита-

мина E, а по некоторым показателям (уменьшение выраженности правожелудочковой недостаточности) даже его превосходят.

Полученные данные позволяют рассматривать данный цинкорганический антигипоксант как перспективный препарат для терапии кардиомиопатии катехоламинового генеза, что открывает новые возможности его исследования при различных нейроэндокринных расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда // «ФАРМиндекс-Практик». 2003. Вып. 5. С. 5—21.
- Капелько В.И., Попович М.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий. Кишинев: Штиинца, 1990. 206 с.
- Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: Межакадемическое издательство ВПК, 2004. С. 398—405.
- Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко. Киев: Морион, 2001. 480 с.
- Станкевич О., Лобурец Ю. Ацизол: путь на рынок // Наука в Сибири. 2000. №12
- Хейт А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. М.: Медицина, 1975. 565 с.
- Tomat A.L., Weisstaub A.R., Jauregui A., Pi?eiro A., Balaszczuk A.M., Costa M.A., Arranz C.T. Moderate zinc deficiency influences arterial blood pressure and vascular nitric oxide pathway in growing rats // *Pediatr Res.* 2005, 58(4):672—676.