

## СРАВНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И 3-ОКСИПИРИДИНА АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Замотаева М. Н.<sup>1</sup>, Инчина В. И.<sup>1</sup>, Чаиркин И. Н.<sup>1</sup>, Дроздов И. А.<sup>1</sup>, Кузьмичев Н. Д.<sup>1</sup>,  
Кузнецов Ю. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Мордовский Государственный Университет им. Н. П. Огарева, Саранск  
Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

<sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля РАН  
Москва, Россия (119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4)

---

При хронической сердечной недостаточности в эксперименте у крыс исследована кардиопротекторная активность 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина ацетилцистеината. Результаты исследования показали, что данные соединения не оказывают существенного влияния на уровень калия, аспаргатаминотрансферазы, малонового диальдегида и каталазы в плазме крови крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью. Выявлено, что 3-оксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг оказывает положительный инотропный эффект и более выражено, чем 3-оксипиридина ацетилцистеинат, уменьшает застойные явления в малом круге кровообращения, но недостаточно корректирует морфологические изменения в миокарде. 3-оксипиридина ацетилцистеинат в дозе 25 мг/кг более значительно уменьшает застойные явления в большом круге кровообращения и корректирует структурные изменения в миокарде при данной модели хронической сердечной недостаточности. Следовательно, для коррекции декомпенсации хронической сердечной недостаточности целесообразно использовать оба исследуемых соединения, учитывая их выявленные взаимодополняющие положительные эффекты.

---

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, 3-оксипиридин, антиоксиданты.

## A COMPARATIVE STUDY OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF SUCCINATE 3-OXIPYRIDINE AND ACETYLCYSTEINATE 3-OXIPYRIDINE AT EXPERIMENTAL CHRONICAL HEART DEFICIENCY

Zamotaeva M. N.<sup>1</sup>, Inchina V. I.<sup>1</sup>, Chairkin I. N.<sup>1</sup>, Drozdov I. A.<sup>1</sup>, Kuzmichev N. D.<sup>1</sup>,  
Kuznetsov U. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mordovian N. D. Ogariov State University, Saransk  
Saransk, Russia (430005, Saransk city, ul. Bolshevistskaya, 68)

<sup>2</sup>Biochemical Physics Emmanuel N. M. Institute Russian Academy of Sciences  
Moscow, Russia (119334, Moscow, ul. Kosygina, 4)

---

The succinate and acetylcysteinate 3-oxypyridine cardioprotective activity has been studied at experimental chronical heart deficiency in rats. The results obtained show that these preparations do not produce a substantial effect on the level of potassium, aspartataminotransferasa, malon dialdehyde and catalasa in blood plasma in rats having experimental chronic heart deficiency. It is revealed that the succinate 3-oxypyridine in a doze of 25mg/kg renders a positive inotropic effect and more explicitly, than the acetylcysteinate 3-oxypyridine, reduces stagnation phenomena in the small circle of blood circulation, but, however, it insufficiently well corrects morphological myocardium changes. The acetilcysteinate 3-oxypyridine in a doze 25mg/kg more effectively reduces the stagnation phenomena in the large circle of blood circulation and corrects structural changes in the myocardium in the given model of chronic heart deficiency. Therefore, taking into account the revealed complementary effects, it is purposeful to use both the preparations for the correction of chronic heart deficiency decompensation.

---

Key words: chronical heart deficiency, 3-oxypyridine, antioxidants.

**Введение.** В большинстве промышленно развитых стран на лечение ХСН расходуется от 1 до 2 % всех средств, выделяемых на здравоохранение [10]. Большой арсенал имеющихся

препаратов, выдающиеся успехи кардиохирургии, все расширяющиеся значения профилактики до сих пор не смогли существенно понизить угрожающую статистику смертности [6].

Количество факторов риска развития ХСН все возрастает [9], они приводят к эндотелиальной дисфункции и инициируют воспалительную реакцию [5]. Воспаление сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления [8]. Активация перекисного окисления липидов является начальной и постоянной составной частью основных звеньев патогенеза ХСН [1]. Участие свободнорадикальных процессов в развитии различных патологических состояний ставит вопрос о возможности профилактики и коррекции таких нарушений фармакологическими средствами [7], к одному из таких наиболее перспективных классов синтетических антиоксидантов относятся кардиопротекторы-антиоксиданты из класса 3-оксипиридинов [2]. В связи с этим перспективным направлением является исследование новых производных 3-оксипиридина. Ранее нами оценивалась перспектива использования 3-оксипиридина сукцината [3]. Свойства 3-оксипиридина ацетилцистеината при данной патологии не исследовались.

Поэтому **целью нашей работы** явилось сравнение эффективности 3-оксипиридина ацетилцистеината и 3-оксипиридина сукцината при хронической сердечной недостаточности в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на 28 нелинейных белых крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследовано 4 группы животных, по 7 крыс в каждой группе: 1-ая – интактные крысы, 2-ая – контроль с хроническим повреждением миокарда (3-кратное, через 48 часов, внутрибрюшинное введение адреналина гидрохлорида 1 мг/кг и окситоцина 5 ЕД/кг) без коррекции, 3-я – с коррекцией 3-оксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг и 4-ая – с коррекцией 3-оксипиридина ацетилцистеинатом 25 мг/кг, вводимыми внутрибрюшинно, после формирования модели, ежедневно в течение 10 суток. Проводили регистрацию ЭКГ в трех стандартных (I II III) и трех усиленных однополюсных отведениях (avR avL avF), используя электрокардиограф ЭК1Т-04 и цифровой запоминающий осциллограф АСК-3107 со скоростью записи 500 мм/с. Одновременно с регистрацией ЭКГ проводили запись малых механических сокращений сердечной мышцы в цифровом или графическом форматах (модификация метода Р. У. Хабриева, 2005). Для этого после торакотомии датчик малых сил (источник света и фотоприемник, соединенные упругой ширмочкой) с помощью жесткого крючка прикрепляли к верхушке сердца животного. Сигнал поступал на цифровой запоминающий осциллограф, соединенный с персональным компьютером (ПК). Исследовали содержание аспартатаминотрансферазы (АсАТ), калия, каталазы и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови животных.

Активность АсАТ определяли унифицированным методом по оптимизированному оптическому тесту. Содержание калия в плазме крови определяли ионоселективным способом. Активности каталазы в плазме крови животных определяли по методу Королюка М. О. Содержание МДА в плазме крови определяли по методу Конюховой С. Г. Оценивали макроскопическую картину и вычисляли относительную массу органов-мишеней (сердца, печени и легких) путем деления абсолютной массы органа на массу тела животного. Для гистологического исследования кусочки миокарда, ткани печени и легкого фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне оценивали качественное состояние миокарда. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ «Excel» на персональном компьютере, расчеты достоверности различия средних арифметических велись с помощью t-критерия Стьюдента при 5 % уровне значимости.

**Результаты работы и их обсуждение.** Относительная масса сердца у интактных животных составила  $0,44 \pm 0,014$  %. В контроле она достоверно возросла на 24 % ( $p_n < 0,05$ ). При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом относительная масса сердца достоверно возросла по сравнению с интактной группой на 15 % ( $p_n < 0,05$ ) и снизилась по сравнению с контролем на 7 %. При использовании 3-оксипиридина ацетилцестеината относительная масса сердца достоверно снизилась по сравнению с интактными животными на 20,4 % ( $p_n < 0,05$ ), а по сравнению с контролем – на 35,2 % ( $p_k < 0,05$ ) (рис. 1).

Относительная масса легких у интактных животных составила  $0,525 \pm 0,205$  %. В контроле она увеличилась на 108 %. При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом показатель возрос по сравнению с интактной группой на 41 % и уменьшился по сравнению с контролем на 32 %. На фоне коррекции 3-оксипиридина ацетилцистеинатом относительная масса легких увеличилась по сравнению с интактной серией на 52 % и уменьшилась по сравнению с контролем на 27 % (рис. 1).

Относительная масса печени в интактной группе составила  $3,23 \pm 0,247$  %. В контроле она достоверно увеличилась на 47 % ( $p_n < 0,01$ ). При использовании 3-оксипиридина сукцината она достоверно увеличилась по сравнению с интактной группой на 32 % ( $p_n < 0,001$ ) и уменьшилась по сравнению с контролем на 11 %. При коррекции 3-оксипиридина ацетилцестеинатом относительная масса печени увеличилась на 10 % и достоверно уменьшилась по сравнению с контролем на 24 % ( $p_k < 0,05$ ) (рис.1).

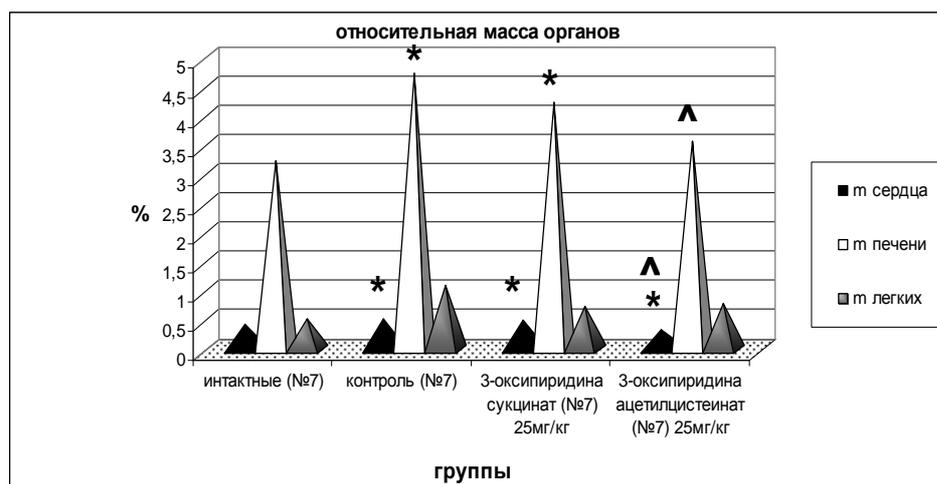


Рис.1 Динамика относительной массы органов-мишеней у крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание: \* – достоверно к интактным ( $p < 0,05$ ), ^ – достоверно к контролю ( $p < 0,05$ ).

Макроскопически в контрольной серии обращала на себя внимание тусклая поверхность миокарда на разрезе. Микроскопически отмечалась выраженная деструкция волокон миокарда, фрагментация кардиомиоцитов с пикнозом ядер, перицеллюлярный отек. Наблюдалась выраженная диффузная и очаговая клеточная инфильтрация ткани, преимущественно фибробластная. В строме отмечался выраженный межлунный отек, дистония сосудов с их полнокровием, особенно в микроциркуляторном звене, мелкоочаговые кровоизлияния. На фоне введения 3-оксипиридина сукцината также отмечается деструкция волокон миокарда, но более активно идет замещение участков некроза соединительной тканью. Клеточная инфильтрация выраженная. Отек стромы выражен умеренно. Очаговые кровоизлияния не наблюдаются. На фоне применения 3-оксипиридина ацетилцистеината структура кардиомиоцитов сохранена – близка к интактным животным. Клеточная инфильтрация не выражена. Кровоизлияний не отмечено.

Макроскопически печень крыс контрольной группы была бледно-коричневой окраски, с мутной поверхностью. Микроскопически отмечалась гидропическая дистрофия гепатоцитов, участки некроза печеночной ткани, расширение центральной вены, с ее полнокровием, выраженным межлунным отеком ткани. На фоне применения 3-оксипиридина сукцината дистрофия имела преимущественно зернистый характер, полнокровие сосудов не было выражено, отек ткани незначительный. При применении 3-оксипиридина ацетилцистеината: межлунный отек не выражен, полнокровия сосудов нет, однако отметились участки клеточной инфильтрации.

Макроскопически легкие крыс контрольной серии были увеличены в размерах, красноватой окраски, у некоторых с выраженным отделением пенистой мокроты на разрезе. Гистологически отмечался межлунный и альвеолярный отек, очаги дистелектазов, острой

альвеолярной эмфиземы, единичные внутриальвеолярные кровоизлияния. При коррекции изменений 3-оксипиридина сукцинатом воздушность легочной ткани приближалась к норме, явление отека не выражено, кровоизлияний нет. При применении 3-оксипиридина ацетилцестеината отмечался межочечный и альвеолярный отек, очаги дистелектазов, острой альвеолярной эмфиземы, единичные внутриальвеолярные кровоизлияния менее выражены, чем в контрольной группе.

Активность АсАт у интактных животных составила  $0,55 \pm 0,11$  ммоль/л, в контроле она достоверно увеличилась на 33 % ( $p_{и} < 0,05$ ). На фоне коррекции 3-оксипиридина сукцинатом активность АсАт достоверно возросла по сравнению с интактными животными на 38 % ( $p_{и} < 0,05$ ) и была близка по значению к контролю. При коррекции 3-оксипиридина ацетилцестеинатом активность АсАт возросла по сравнению с интактными животными на 40 % и к контролю на 5 % (рис. 2).

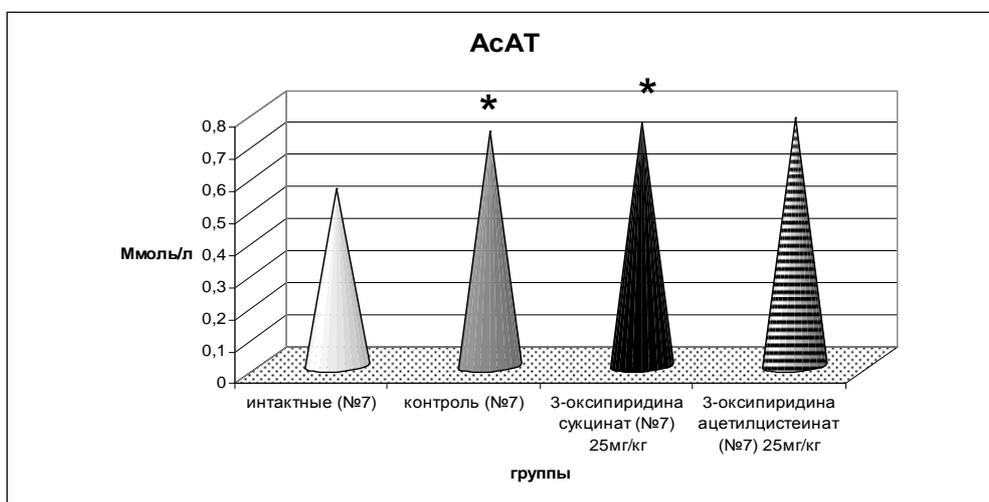


Рис. 2. Динамика активности АСТ (ммоль/л) в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание: \* – достоверно к интактной группе ( $p < 0,05$ ).

Уровень МДА у интактных животных составил  $2,86 \pm 0,8$  мкмоль/л. В контрольной группе он достоверно повысился на 159 % ( $p_{и} < 0,0005$ ). При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом уровень МДА был достоверно выше интактных значений на 141 % ( $p_{и} < 0,005$ ) и ниже контроля на 7 %. При использовании 3-оксипиридина ацетилцестеината уровень МДА достоверно повысился по сравнению с интактными животными на 236 % ( $p_{и} < 0,0005$ ), а к контролю повысился на 31 % (рис. 3).

Активность каталазы у интактных животных составила  $0,413 \pm 0,072$  мкмоль/с/л. В контрольной серии она увеличилась на 7 %. При использовании 3-оксипиридина сукцината она увеличилась по сравнению с интактными животными на 8 % и была близка по значению к контролю. На фоне коррекции 3-оксипиридина ацетилцестеинатом активность каталазы

снизилась по отношению к интактному уровню на 11 % и снизилась по отношению к контролю на 17 % (рис. 3).

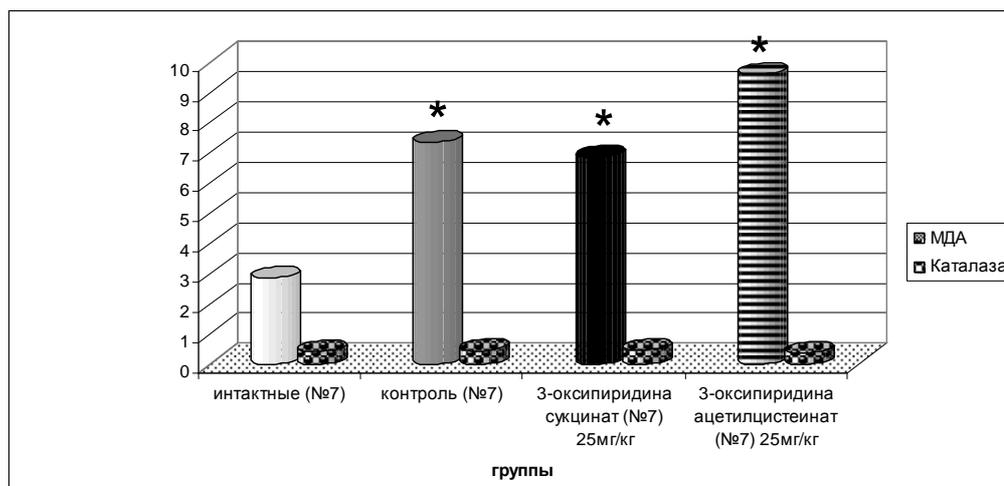


Рис. 3. Динамика уровня МДА (ммоль/л) и активности каталазы (мкмоль/с/л) в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание: \* – достоверно к интактной группе ( $p < 0,05$ ).

Уровень калия у интактных животных составил  $5,06 \pm 0,36$  ммоль/л, к контрольной группе он достоверно возрос на 159 % ( $p_{и} < 0,0005$ ). При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом он достоверно возрос по сравнению с интактными животными на 190 % ( $p_{и} < 0,0005$ ) и возрос по сравнению с контролем на 12 %. При использовании 3-оксипиридина ацетилцистеината уровень калия достоверно возрос по сравнению с интактными животными на 172 % ( $p_{и} < 0,005$ ) и повысился по сравнению с контролем на 5 % (рис. 4).

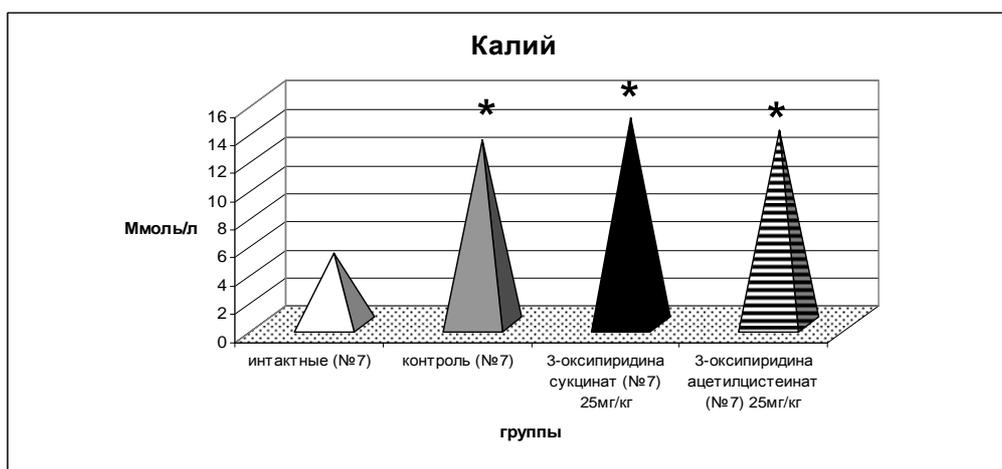


Рис. 4. Динамика уровня калия в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание: \* – достоверно к интактной группе ( $p < 0,05$ ).

Амплитуда сократимости миокарда у интактных животных составила  $41,2 \pm 12,3$  мВ. В контроле она достоверно уменьшилась на 59,4 % ( $p_{и} < 0,05$ ). При использовании 3-оксипиридина сукцината амплитуда сократимости миокарда увеличилась по сравнению с

интактной группой на 8,4 % и достоверно возросла по сравнению с контролем на 82 % ( $p < 0,05$ ). При коррекции изменений 3-оксипиридина ацетилцестеинатом амплитуда сердечных сокращений снизилась по сравнению с интактными животными на 34,5 %, а по сравнению с контролем возросла на 10,2 %.

На ЭКГ обращало на себя внимание отсутствие зубца Q во II стандартном отведении у интактных крыс и на фоне применения 3-оксипиридина сукцината, и 3-оксипиридина адипината, а в контроле выявлялся зубец Q длительностью от 3 до 5 мс и амплитудой от 0,2 до 1,5 мВ. Частота сердечных сокращений у интактных животных составила 377 уд./мин. ЧСС в контроле уменьшилась на 4,2 % по сравнению с интактной группой. При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом ЧСС увеличилась по сравнению с контролем на 4,2 %, то есть была близка по значению к интактным животным. При коррекции 3-оксипиридина ацетилцестеинатом ЧСС оставалось близким к интактным животным и возросла на 5 % по сравнению с контролем.

**Заключение.** Таким образом, 3-оксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг проявляет кардиопротекторные свойства, что выражается в значительном повышении инотропной функции миокарда по сравнению с контролем, существенном уменьшении застойных явлений по малому кругу кровообращения и структурных изменений в легких. Данные результаты, вероятно, связаны с нейромедиаторным (катехоламинимитическим) действием сукцината – срочным механизмом защиты организма от кислородной недостаточности [4].

3-оксипиридина ацетилцестеинат в дозе 25 мг/кг более выражено уменьшал застойные явления по большому кругу кровообращения, а также значительнее, чем 3-оксипиридина сукцинат корригировал морфологическую картину миокарда на фоне экспериментальной ХСН. Следовательно, для коррекции декомпенсации хронической сердечной недостаточности целесообразно использовать оба исследуемых соединения, учитывая их выявленные взаимодополняющие положительные эффекты.

### Список литературы

1. Голиков А. П. Первый опыт применения антиоксиданта дибунола в остром периоде инфаркта миокарда / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, А. А. Берестов, В. А. Рябинин // Кардиология. – 1984. – № 1. – С. 15-18.
2. Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М: Изд-во Института биомедицинской химии РАН, 1995. – 272 с.

3. Замотаева М. Н. Комплексная оценка эффективности 3-оксипиридина гемисукцината при хронической сердечной недостаточности у крыс / М. Н. Замотаева, В. И. Инчина, И. Н. Чаиркин, И. А. Дроздов, Н. Д. Кузьмичев, Ю. В. Кузнецов // Известия учебных заведений. Поволжский регион. – 2012. – № 3. (23). – С. 16-24.
4. Лукьянова Л. Д. Перспективы энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих гипоксическую компоненту // Медико-социальные аспекты здравоохранения и современной фармакологии. Ч. 1. – М., 2008. – С.84-105.
5. Орлова Н. В. Генетическая обусловленность воспаления при атеросклеротическом поражении сосудов сердца // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 180-183.
6. Сидоренко Г. И., Комиссарова С. М., Золотухина С. Ф. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении больных с сердечной недостаточностью / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова, С. Ф. Золотухина // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 44-48.
7. Тибирькова Е. В., Косолапов В. А., Спасов А. А. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства тролокса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 2. – С.47-50
8. Berg K., Weyergang A., Kaalhus O. Photodynamic therapy with an endocytically located photosensitizer cause a rapid activation of the mitogen-activated protein kinases extracellular signal-regulated kinase, p38 and c-Jun NH2 terminal kinase with opposing effects on cell survival, Mol. Cancer Ther. – 2008. – № 7. – P. 1740-1750.
9. Franzini M., Schredelseker J., Dayal A., et al. Proper restoration of excitation-contraction coupling in the dihydropyridine receptor  $\beta$ 1-null zebrafish relaxed is an exclusive function of the  $\beta$ 1a subunit. J. Biol Chem. – 2010. – 284(2). – P. 1242-1251.
10. McMurray J., Petrie M. C., Murdoch D. R., et al. Clinical epidemiology of heart failure public and private health burden. Eur Heart J. – 1998. – № 19. – P. 9-16.

#### **Рецензенты:**

Сипров Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

Столярова Вера Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «Мордовский Государственный Университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.