



# Морфогистологические характеристики кардиопротективного действия соединения ZMEI-3 у крыс с синдромом «Праздничное сердце»

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Колик Л. Г., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Цель.** Изучение возможности использования ингибиторов регуляторных белков Ерас для предотвращения алкоголь-обусловленного фиброза миокарда.

**Материалы и методы.** С целью воспроизведения синдрома «Праздничное сердце» (HHS) крысы в течение 10 дней в качестве единственного источника жидкости получали 10 % водный раствор этанола, затем 10 дней — питьевую воду и последующие 10 дней снова 10 % водный раствор этанола. В гистологических препаратах, полученных из тканей предсердий, межпредсердной перегородки и желудочков сердца, окрашенных галлоцианин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону, оценивали плотность соединительной и жировой ткани. Для количественной оценки интенсивности выявленных патологических изменений использовали балльное шкалирование.

**Результаты.** На фоне экспериментальной терапии соединением ZMEI-3 степень пролиферации соединительнотканых элементов в правом предсердии, а также межпредсердной перегородке у этих животных значимо меньше таковой, наблюдаемой у крыс контрольной группы —  $p = 0,0079$  и  $p = 0,0013$  соответственно, а интенсивность жировых включений значимо меньше в правом и левом предсердии —  $p = 0,035$  и  $p = 0,0034$  соответственно.

**Заключение.** Экспериментальная терапия соединением ZMEI-3 животных с синдромом HHS в существенной мере снижает у них интенсивность включения как соединительнотканых элементов, так и адипоцитов в ткани миокарда предсердий и межпредсердной перегородки, что может лежать в основе антиаритмического действия соединения.

**Ключевые слова:** крысы; синдром «Праздничное сердце»; предсердия; фиброз; жировая дистрофия миокарда; соединение ZMEI-3; ингибиторы регуляторных белков Ерас

## Для цитирования:

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Колик Л. Г., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л. Морфогистологические характеристики кардиопротективного действия соединения ZMEI-3 у крыс с синдромом «Праздничное сердце». *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):58–67. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-58-67>. EDN: TUQDIH

**Поступила:** 04.01.2026. **В доработанном виде:** 04.02.2026. **Принята к печати:** 12.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

## Morphohistological characteristics of the ZMEI-3 compound cardioprotective effect of in rats with holiday heart syndrome

Irina A. Miroshkina, Alexandra V. Sorokina, Iosif B. Tsorin, Valeriy N. Stolyaruk, Marina B. Vititnova, Larisa G. Kolik, Tatyana Yu. Vorobieva, Grigory V. Mokrov, Sergey A. Kryzhanovskii, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Objective.** To study the potential use of Epac regulatory protein inhibitors to prevent alcohol-induced myocardial fibrosis.

**Materials and Methods.** To simulate holiday heart syndrome (HHS), rats were given a 10 % aqueous ethanol solution as the sole fluid source for 10 days, followed by drinking water for 10 days, and then a 10 % aqueous ethanol solution for the following 10 days. Connective tissue and adipose tissue density were assessed in histological preparations obtained from atrial, interatrial septal, and ventricular tissues stained with gallocyanin-eosin and picrofuchsin according to Van Gieson. A scoring system was used to quantify the intensity of the identified pathological changes.

**Results.** Following experimental therapy with ZMEI-3, the degree of connective tissue proliferation in the right atrium and interatrial septum in these animals was significantly lower than that observed in the control group ( $p = 0.0079$  and  $p = 0.0013$ , respectively). The intensity of fatty deposits was significantly lower in the right and left atria ( $p = 0.035$  and  $p = 0.0034$ , respectively).

**Conclusion.** Experimental therapy with ZMEI-3 in animals with HHS syndrome significantly reduced both the intensity of connective tissue and adipocyte deposits in atrial myocardium and interatrial septum, which may underlie the antiarrhythmic effect of the compound.

**Keywords:** rats; Holiday Heart syndrome; atria; fibrosis; fatty myocardial degeneration; ZMEI-3; Epac regulatory protein inhibitors

## For citations:

Miroshkina IA, Sorokina AV, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kolik LG, Vorobieva TYu, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA, Dorofeev VL. Morphohistological characteristics of the ZMEI-3 compound cardioprotective effect of in rats with holiday heart syndrome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):58–67. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-58-67>. EDN: TUQDIH

**Received:** 04.01.2026. **Revision received:** 04.02.2026. **Accepted:** 12.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

## Введение / Introduction

Синдром «Праздничное сердце» (Holiday heart syndrome, HHS) — это алкоголь-обусловленная патология миокарда, возникающая в период похмелья после эпизодического употребления в короткий промежуток времени (3–7 дней) большого количества алкоголя, клинически проявляющаяся пароксизмами наджелудочковых нарушений сердечного ритма, преимущественно фибрилляцией предсердий (ФП). В отличие от алкогольной кардиомиопатии, формирующейся на фоне хронического злоупотребления алкоголем и также сопровождающейся нарушениями сердечного ритма, аритмии при синдроме HHS развиваются и у практически здоровых людей вследствие электрофизиологических изменений в кардиомиоцитах, вызванных алкогольной интоксикацией в период похмелья [1]. Показано, что алкоголь резко сокращает эффективный рефрактерный период и снижает потенциал действия кардиомиоцитов предсердий, что создаёт электрофизиологические условия для повторного входа и последующей аномальной циркуляции возбуждения, т. е. формирования аритмогенного механизма реентри (re-entry) [2].

Ранее на разработанной нами модели синдрома HHS у крыс впервые при помощи синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии (64 отведения от предсердий) было показано, что у крыс с синдромом HHS в ушке левого предсердия формируется очаг аномальной деполяризации, при этом волны возбуждения от эктопического очага не распространяются ни на правое предсердие, ни на желудочки сердца. Рассогласованность распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий, связанная с наличием двух очагов начального возбуждения: физиологического — в области верхней полой вены в правом предсердии (синусовый узел) и аномального в ушке левого предсердия, являющаяся аритмогенным фактором, может способствовать развитию ФП по механизму реентри [3]. В биоптах ткани, взятых из очага аномальной деполяризации, расплoженного в левом желудочке крыс с синдромом HHS, методом ПЦР в реальном времени впервые была зафиксирована гиперэкспрессия регуляторных белков Ерас.

Исторически полагали, что единственным аллостерическим эффектором сАМФ является открытый в 1968 году фермент — сАМФ-зависимая протеинкиназа или протеинкиназа А (РКА). Однако в 1998 году был

идентифицирован сАМФ-зависимый белок, который без участия РКА активировал малые GEFазы (сАМФ-GEFs) Rap суперсемейства белков Ras [4], который получил название сАМФ-регулируемый фактор обмена гуанидиновых нуклеотидов (сАМФ-GEF) или обменный белок, напрямую активируемый сАМФ (exchange protein directly activated by сАМФ) — регуляторный/сигнальный белок Ерас [5]. В настоящее время идентифицировано две изоформы белков Ерас — Ерас1 или сАМФ-GEF-I и Ерас2 или сАМФ-GEF-II, которые кодируются различными генами [6].

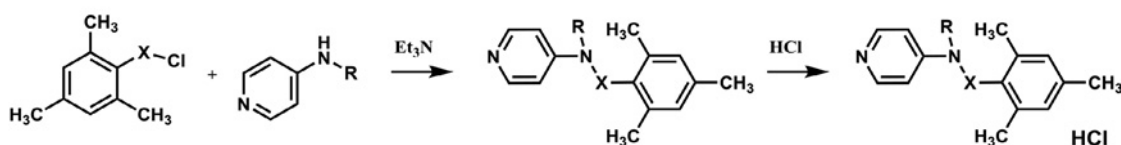
Как белки Ерас1, так и белки Ерас2 экспрессируются в различных органах и тканях организма, в том числе и в кардиомиоцитах. В последних локализация белков Ерас различна, с чем во многом и связаны разграничения в их функциональной активности. Белки Ерас1 располагаются вблизи внутренней поверхности клеточной мембраны, на мембране митохондрий, на перинуклеарной мембране и, возможно, в ядре клетки, тогда как белки Ерас2 локализуются в области Z-линий рядом с Т-трубочками, вблизи которых сосредоточено скопление цистерн саркоплазматического ретикулума (SR) [7].

В нормальных физиологических условиях сигнальные белки Ерас1 преимущественно регулируют инотропную активность кардиомиоцитов, их электро-механическое сопряжение и апоптоз, однако в условиях патологии гиперэкспрессия сигнальных белков Ерас1 играет одну из ключевых ролей в инициации гипертрофии, ремоделирования и фиброза миокарда [8]. В последнее время появились сообщения о том, что белки Ерас1 обладают проаритмической активностью [9].

Белки Ерас2, в силу своей локализации в кардиомиоцитах [7], регулируют их ритмическую активность, а их избыточная активность лежит в основе развития нарушений сердечного ритма [10, 11]. Полученные результаты позволили нам с большой долей уверенности говорить о том, что белки Ерас можно рассматривать в качестве оригинальной биомишени для создания лекарственных средств для предотвращения/купирования патогномичных для синдрома HHS наджелудочковых тахиаритмий.

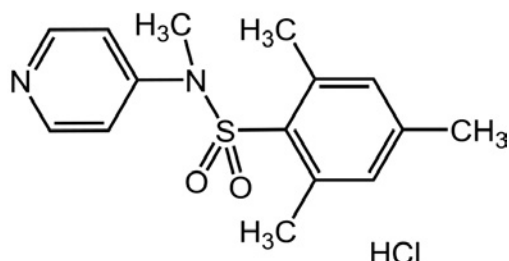
В развитие этого направления нами с использованием метода молекулярного докинга была сконструирована группа потенциальных ингибиторов белков Ерас, связывающихся с этим белком в его неактивной форме.

Синтез потенциальных ингибиторов белков Ерас осуществлялся по схеме, представленной на рис. 1, где X = CO или SO<sub>2</sub>



**Рис. 1.** Схема синтеза потенциальных ингибиторов белков Ерас  
**Fig. 1.** Synthesis scheme of Eraf protein potential inhibitors

В результате этих исследований в ряду производных триметилбензолсульфоновой кислоты было синтезировано соединение гидрохлорид N,2,4,6-тетраметил-N-(пиридин-4-ил)бензолсульфонамид — шифр ZMEI-3 (рис. 2).



**Рис. 2.** Гидрохлорид N,2,4,6-тетраметил-N-(пиридин-4-ил)бензолсульфонамид  
**Fig. 2.** N,2,4,6-tetramethyl-N-(pyridin-4-yl) benzenesulfonamide hydrochloride

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что соединение ZMEI-3 подавляет автоматизм кардиомиоцитов и проявляет выраженную антиаритмическую активность. А в модельных экспериментах, воспроизводящих алкогольную кардиомиопатию (АКМП) у крыс, было показано, что в условиях сформировавшейся АКМП систематическая терапия соединением ZMEI-3 способствует статистически значимому ( $p = 0,0002$ ), по сравнению с контролем, увеличению сократимости левого желудочка сердца и, следовательно, уменьшению тяжести течения патогномичной для АКМП хронической сердечной недостаточности [12].

Несколько позднее на крысах с синдромом ННС нами впервые был выявлен морфологический субстрат, ответственный за рассогласованность волны возбуждения в предсердиях. Было показано, что у животных с синдромом ННС в предсердиях и межжелудочковой перегородке формируется периваскулярный и интерстициальный фиброз, а также жировая инфильтрация миокарда, которые можно рассматривать как морфологический субстрат, ответственный за формирование наджелудочковых тахикардий. Из литературы известно, что в условиях ишемического повреждения сердца активация сопряжённого с белками Erac1 Rap/RKCD/P38MAPK сигнального каскада способствует развитию фиброза миокарда [13], а фармакологическое ингибирование белка Erac1 значимо подавляет пролиферацию фибробластов за счёт снижения уровня экспрессии профибротических генов и компонентов пути недилатации (пути конъюгирования белка NEDD8 с белками-мишенями) в фибробластах [14].

**Цель исследования / Objective.** Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования ингибиторов регуляторных белков Erac для предотвращения алкоголь-обусловленного фиброза миокарда.

## Материалы и методы / Materials and methods

**Животные.** Опыты проведены на белых 20 беспородных крысах самцах массой 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», имеющих ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья и прошедших 15-суточный карантин в виварии ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в стандартных индивидуальных пластиковых клетках, с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08-00 am). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, принятыми в ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), и «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ). Каждое животное было интактным и использовалось в эксперименте только один раз.

**Модель ННС.** Животные в течение 10 дней в качестве единственного источника жидкости получали 10 % водный раствор этанола, затем 10 дней — питьевую воду, и последующие 10 дней снова 10 % водный раствор этанола. В пересчёте на чистый этанол среднее потребление алкоголя крысами в течение эксперимента колебалось в пределах 5,0–6,5 г/кг в сутки.

**Дизайн исследования.** Животные были рандомизированы на 5 групп: 1-я ( $n = 6$ ) — интактный контроль (животные в течение 30 дней имевшие свободный доступ к водопроводной воде), 2-я ( $n = 6$ ) — модель ННС (контроль для 3-й группы), 3-я ( $n = 8$ ) — ННС + ZMEI-3 (животные, получавшие соединение ZMEI-3 в дозе 2 мг/кг, в/б в 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций с начала второго «запоя» в течение 10 дней), 4-я ( $n = 7$ ) — модель ННС (контроль для 5-й группы) и 5-я ( $n = 8$ ) — ННС + ZMEI-3 (животные с синдромом ННС, получавшие соединение ZMEI-3 в дозе 2 мг/кг, в/б в 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций по окончании второго «запоя» в течение 10 дней). Животные 2-й и 4-й групп по аналогичной схеме получали в/б инъекцию 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций.

**Морфологические исследования.** В процессе патологоанатомического вскрытия и изучения состояния внутренних органов осуществляли вскрытие и забор сердца. Сердце извлекали и помещали в фиксирующий раствор — забуференный формалин в 10 % концентрации при соблюдении объёмного соотношения 1:20. По окончании фиксации из сердца вырезали фронтальные сегменты, захватывающие предсердия и желудочки. Вырезанные фрагменты помещали в заливочные кассеты, затем осуществляли гистологическую проводку по стандартному протоколу с помощью Автоматического тканевого процессора карусельного типа (Leica TP 1020, Leica Microsystems, ФРГ). По завершении проводки участки миокарда заливали в гомогенизированную парафиноподобную среду Paraplast (Leica Biosystems Richmond, США). Для заливки в парафин использовали модульную Систему заливки тканей с графическим дисплеем (Tissue-Tek® ТЕК, Sakura, Япония). Гистологические срезы толщиной 5–6 микрон получали с помощью специально оборудованного Рабочего места для микротомии (Bio-Optica Milano SPA, Италия) и ротационного микротома (Accu-Cut SRM 200, Sakura, Япония). Предметные стекла с помещёнными на них срезами просушивали. В дальнейшем парафинированные и окрашенные галлоцианин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону срезы помещали под покровные стекла, используя при этом синтетическую монтирующую среду Bio Mount (Bio-Optica Milano SPA, Италия). Готовые микропрепараты представленных фрагментов предсердий и желудочков исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Nikon Eclipse 55 I (Япония) при увеличении 40, 100, 200 и 400. Документировали изображения фотокамерой Nikon DS-Fi1 с применением программы визуализации изображений NIS Elements BR для Nikon.

Для количественной оценки интенсивности выявленных патологических изменений использовали балльное шкалирование. Для этой цели в 10 случайным образом выбранных полях зрения микропрепаратов межпредсердной перегородки оценивали в баллах интенсивность выявленных изменений: соединительная ткань (фиброз): практически отсутствует — 0, слабо выражен — 1 (единичные элементы соединительной ткани в поле зрения), умеренно выражен — 2 (диффузное расположение волокон соединительной ткани в поле зрения), средне выражен — 3 (среднеочаговые элементы соединительной ткани в поле зрения) и сильно выражен — 4 (крупноочаговые элементы соединительной ткани в поле зрения); жировые включения практически отсутствуют — 0, единичные — 1, среднее количество — 2, множественные — 3 и обширные разлитые очаги — 4.

**Статистическая обработка данных.** Так как измерения проводили в порядковых шкалах и сравнивали более 2 выборок, то для статистической обработки данных использовали непараметрический аналог

однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Результаты представляли в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей. Во всех случаях критический уровень значимости  $\alpha = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

### *Интактные животные*

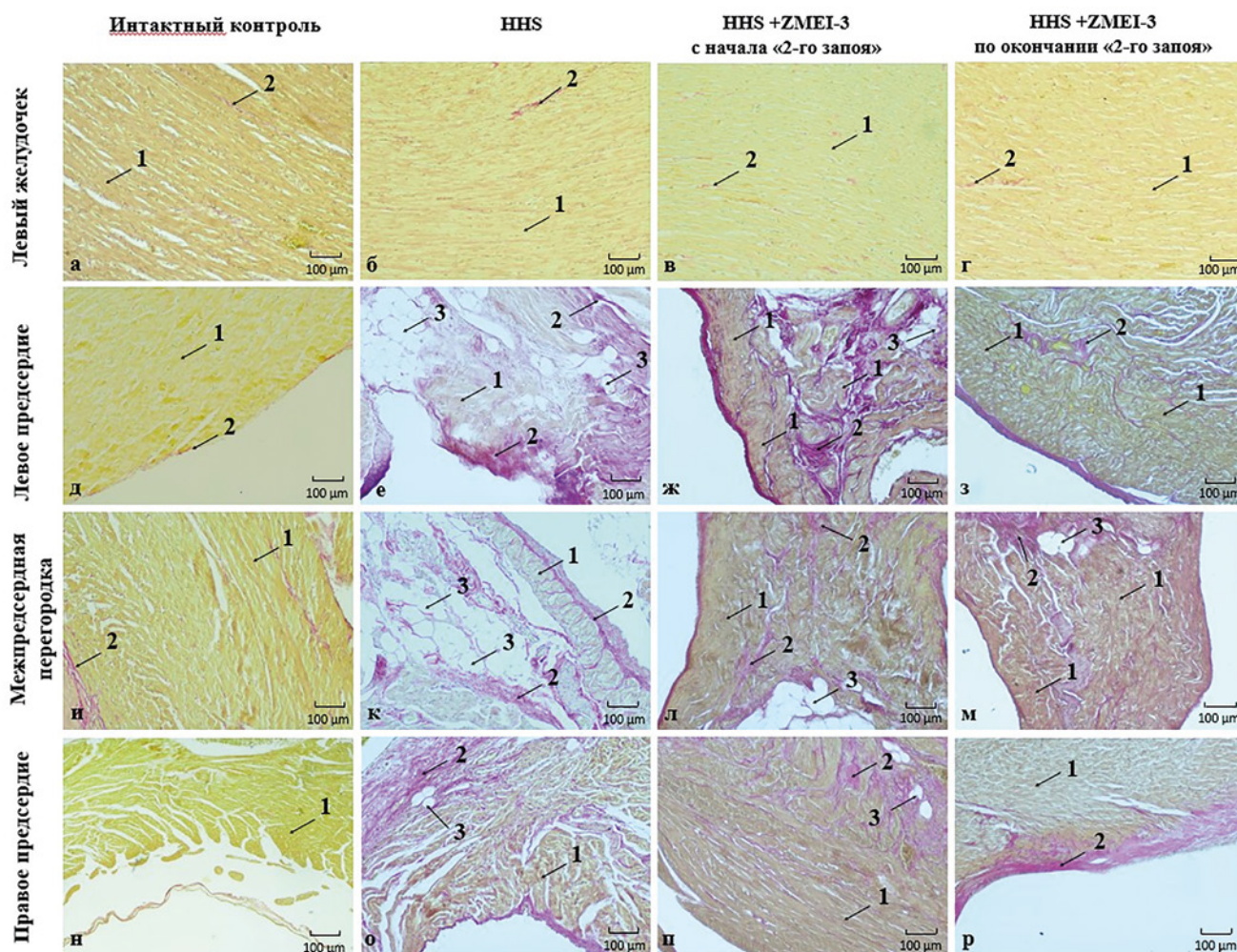
Миокард желудочков интактных крыс имеет характерную цитоархитектонику. При микроскопии срезов, окрашенных галлоцианин-эозином, на малом увеличении хорошо визуализируются эпикард, миокард и эндокард. Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен связанными между собой поперечнополосатыми мышечными клетками — кардиомиоцитами, расположенными послойно. Между мышечными структурами миокарда обнаруживается рыхлая соединительная ткань, кровеносные сосуды и нервы. Эпикард представляет собой соединительнотканную пластину, плотно сросшуюся с миокардом. На препаратах желудочков сердца, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону, визуализируется миокард жёлтого цвета. Между мышечными структурами миокарда обнаруживаются единичные прослойки соединительной ткани малинового цвета (рис. 3 а). На препаратах также видна соединительная ткань стенок артерий и артериол.

Микроскопический анализ строения предсердий и межпредсердной перегородки интактных крыс, окрашенных на соединительную ткань пикрофуксином по Ван-Гизону, позволил выявить его типичную цитоархитектонику (рис. 3 д, и, н). На препаратах виден миокард жёлтого цвета. Между мышечными структурами миокарда обнаруживаются прослойки соединительной ткани, соединительная ткань стенок артерий и артериол, а также соединительная ткань эндокарда, окрашенные в малиновый цвет.

Микроскопическая картина предсердий и желудочков сердца контрольных групп № 2 и 4 принципиально не отличается.

### *Животные с синдромом ННС*

Миокард желудочков крыс с синдромом ННС также имеет характерную цитоархитектонику. При микроскопии срезов, окрашенных галлоцианин-эозином, на малом увеличении хорошо визуализируются эпикард, миокард и эндокард. Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен связанными между собой поперечнополосатыми мышечными клетками — кардиомиоцитами, расположенными послойно. Между мышечными структурами миокарда обнаруживается рыхлая соединительная ткань, кровеносные сосуды и нервы. Заметно увеличение пространства между кардиомиоцитами и капиллярами. Эпикард представляет собой соединительнотканную пластину, плотно сросшуюся с миокардом.



**Рис. 3.** Микроскопическая картина сердец крыс: интактных (а, д, и, н); контрольных с синдромом ННС (б, е, к, о); с синдромом ННС, получавших соединение ZMEI-3 с начала 2-го «запоя» (в, ж, л, п); с синдромом ННС, получавших соединение ZMEI-3 по окончании 2-го «запоя» (г, з, м, р)

**Fig. 3.** Microscopic picture of the hearts of rats: intact (а, д, и, н); control rats with HNS syndrome (б, е, к, о); rats with HNS syndrome that received ZMEI-3 at the beginning of the 2nd binge (в, ж, л, п); rats with HNS syndrome that received ZMEI-3 at the end of the 2nd binge (г, з, м, р)

*Примечания:* Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение  $\times 100$ . 1 — мышечная ткань; 2 — соединительная ткань; 3 — жировые включения.

*Notes:* Van Gieson's picrofuchsin staining. Magnification  $\times 100$ . 1 — muscle tissue; 2 — connective tissue; 3 — fat inclusions.

На препаратах желудочков сердца, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону, визуализируется миокард жёлтого цвета. Между мышечными структурами миокарда обнаруживаются прослойки соединительной ткани малинового цвета (рис. 3 б). На препаратах также видна соединительная ткань стенок артерий и артериол.

Таким образом, как следует из полученных данных, структура миокарда желудочков интактных крыс и крыс с синдромом ННС не имеет существенных визуальных различий. Также они не различаются по плотности соединительной ткани.

Микроскопическая картина предсердий крыс с синдромом ННС существенно отличается от таковой у интактных животных. На микропрепаратах предсердий контрольных крыс видно, что в левом предсердии, а также межпредсердной перегородке содержатся толстые прослойки соединительной ткани, окрашенные пикрофуксином в малиновый цвет (рис. 3 е, к). Кроме того, межпредсердная перегородка и левое предсердие контрольных крыс инфильтрированы жировыми включениями и вакуолями (рис. 3 е, к). Также визуализируется соединительная ткань стенок артерий и артериол. Интенсивность

фиброза и количество жировых включений в миокард правого предсердия визуально ниже (рис. 3 о).

Согласно современным представлениям, фиброз предсердий, приводящий к их структурному ремоделированию, представляет собой сложный многофакторный процесс, в конечном итоге приводящий к возникновению и поддержанию ФП [15, 16]. Можно полагать, что ранее показанное нами формирование очагов эктопического возбуждения в левом предсердии, в частности в его ушке [3], которое играет существенную роль в инициации аристокенеза [17], связано с алкоголь-обусловленным фиброзом ткани левого предсердия. В свою очередь, достаточно выраженный фиброз межпредсердной перегородки может лежать в основе разобщения волн возбуждения в предсердиях и формировании в левом предсердии волны повторного входа возбуждения, т. е. феномена re-entry, который является основным электрофизиологическим механизмом, ответственным за формирование ФП [18] — основного клинического проявления синдрома ННС [19].

Также нельзя исключить, что определённый вклад в разобщение волн возбуждения в предсердиях вносит наличие жировых включений в межпредсердной перегородке (рис. 3 к), поскольку в последнее время показано, что увеличение количества эпикардальных адипоцитов непосредственно связано с риском возникновения ФП [20].

#### *Леченые животные*

Микроскопический анализ миокарда желудочков алкоголизованных крыс, получавших ZMEI-3, позволил установить его характерную цитоархитектонику. При окрашивании галлоцианин-хромовыми квасцами в стенке сердца визуализируются эпикард, миокард и эндокард. Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен кардиомиоцитами, расположенными послойно. Между кардиомиоцитами обнаруживается рыхлая соединительная ткань, кровеносные сосуды и нервы. Эпикард представлен соединительнотканной пластиной.

При окраске миокарда по Ван-Гизону в желудочках алкоголизованных крыс, получавших ZMEI-3, можно визуализировать типичную цитоархитектонику. Микроскопическая картина миокарда желудочков крыс этой группы мало отличается от таковой у контрольных алкоголизованных животных. Визуализируется также жёлтый миокард с малиновыми прослойками соединительной ткани (рис. 3 в, г).

Степень распространённости и степень выраженности соединительнотканых элементов в миокарде желудочков интактных крыс, крыс с синдромом ННС и крыс, получавших соединение ZMEI-3, вне зависимости от схемы их применения, не имеет существенных визуальных различий.

На микропрепаратах предсердий алкоголизованных крыс, получавших ZMEI-3, видно, что в правом и левом предсердиях, а также межпредсердной

перегородке, как и в сердце контрольных животных, содержатся прослойки соединительной ткани, окрашенные пикрофуксином в малиновый цвет (рис. 3 п, р, ж, з, л, м). Однако эти прослойки значительно тоньше, чем у контрольных животных, а мелкие жировые включения встречаются лишь в единичных случаях. Соединительная ткань стенок артерий и артериол видна в виде тонких малиновых прослоек. Визуально существенных различий между микропрепаратами предсердий крыс, получавших соединение ZMEI-3 по различным схемам, не выявлено. Однако плотность соединительной ткани в межжелудочковой перегородке у крыс, получавших соединение ZMEI-3 с начала второго «запоя», визуально кажется меньше (рис. 3 л), тогда как у животных, получавших соединение ZMEI-3 по окончании второго «запоя», визуально меньше жировых включений (рис. 3 м).

Эти визуальные наблюдения нашли своё подтверждение при проведении балльного шкалирования. Анализ данных, полученных с помощью балльного шкалирования сердца крыс, получавших соединение ZMEI-3 с начала второго «запоя» в течение 10 дней, показал, что выраженность пролиферации соединительнотканых элементов в правом предсердии, а также межпредсердной перегородке у этих животных значимо меньше таковой, наблюдаемой у крыс контрольной группы —  $p = 0,0079$  и  $p = 0,0013$  соответственно (табл. 1), тогда как у животных, получавших соединения ZMEI-3 по окончании второго «запоя» в течение 10 дней, значимых изменений в пролиферации соединительнотканых элементов не обнаружено, однако интенсивность жировых включений в правом и левом предсердии значимо ( $p = 0,035$  и  $p = 0,0034$  соответственно) ниже (см. табл. 1). Также представляется важным, что независимо от схемы приёма соединения ZMEI-3 плотность соединительной ткани в межпредсердной перегородке значимо ниже по сравнению с контролем (табл. 1).

К сожалению, полученные результаты не позволяют говорить о приоритетности той или иной схемы экспериментальной терапии соединением ZMEI-3. Можно полагать, что для получения оптимального терапевтического эффекта следует объединить обе схемы применения соединения ZMEI-3.

Как уже было отмечено выше, фиброз предсердий и избыточное содержание в их эпикарде адипоцитов рассматривают в качестве морфологических субстратов, ответственных за формирование патогномоничных для синдрома ННС наджелудочковых тахикардий, преимущественно ФП [19, 20]. Как следует из результатов морфологических исследований, систематическая терапия соединением ZMEI-3 в значительной мере снижает как интенсивность включения соединительнотканых элементов, так и адипоцитов в ткань миокарда предсердий и тем самым препятствует возникновению условий для формирования в них очагов аномального возбужде-

Таблица 1

**Влияние соединения ZMEI-3 на степень выраженности соединительнотканых элементов и жировых включений в предсердиях и межпредсердной перегородке у крыс с синдромом «Праздничное сердце» (HHS)**

Table 1

**The effect of ZMEI-3 on the manifest degree of connective tissue elements and fatty inclusions in the atrias and interatrial septum in rats with “Holiday heart” syndrome (HHS)**

Показатель, баллы	Интактные животные <i>n</i> = 6	HHS контроль, <i>n</i> = 6	HHS + ZMEI-3 (2 мг/кг в/б) <i>n</i> = 8	HHS контроль отставл. <i>n</i> = 7	HHS + ZMEI-3 (2 мг/кг в/б) отставл. <i>n</i> = 8
Соединительная ткань в левом предсердии	1,0* 0,0÷1,0	2,0 1,0÷3,0	2,0 1,0÷3,0 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,3449	2,0 1,0÷3,0	1,0 0,5÷1,0 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,0721
Жировые включения в левом предсердии	1,5* 1,0÷2,0	3,0 3,0÷4,0	3,0 1,0÷3,0 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,4135	3,0 2,0÷4,0	0,0* 0,0÷3,0 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,0034
Соединительная ткань в межпредсердной перегородке	1,0* 0,0÷1,0	4,0 3,0÷4,0	1,5* 0,0÷2,0 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,0013	4,0 2,0÷4,0	1,5* 0,5÷2,0 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,0451
Жировые включения в межпредсердной перегородке	1,0* 0,0÷1,0	2,5 2,0÷4,0	1,0 0,0÷3,0 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,1418	3,0 2,0÷4,0	2,0 0,0÷3,5 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,6126
Соединительная ткань в правом предсердии	1,0* 0,0÷1,0	3,0 2,0÷3,0	1,0* 1,0÷1,5 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,0079	2,0 1,0÷3,0	1,0 0,5÷1,5 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,2810
Жировые включения в правом предсердии	1,0* 0,0÷1,0	3,5 0,0÷4,0	2,50 0,0÷3,0 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,4135	4,0 2,0÷4,0	0,0* 0,0÷3,0 <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,035

*Примечания:* 1) \* —  $p_1 < 0,05$ ; 2)  $p_1$  — указано по отношению к контрольной группе HHS; 3)  $p_2$  — указано по отношению к отставленной контрольной группе HHS.  
*Notes:* 1) \* —  $p_1 < 0,05$ ; 2)  $p_1$  is indicated in relation to HHS control; 3)  $p_2$  is indicated in relation to HHS deferred control.

ния — триггера основного клинического проявления синдрома HHS — наджелудочковых тахикардий [19]. Не менее важным представляется уменьшение фиброза межжелудочковой перегородки, что, с одной стороны, создаёт условия для нормального распространения волны возбуждения по тканям предсердий, а с другой стороны, уменьшает условия для «замкнутой» рециркуляции волны аномального возбуждения по ткани левого предсердия, т. е. препятствует формированию феномена re-entry.

По всей видимости, уменьшение интенсивности включения соединительнотканых элементов в ткань предсердий на фоне терапии соединением ZMEI-3 связано с его потенциальной способностью подавлять активность регуляторного белка Ерас1, который, как известно, в условиях патологии проявляет выраженную профиброзную активность [8]. Показано, что мышцы, нокаутные по белку Ерас1, защищены от гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза и сердечной дисфункции, вызываемых различными патологическими воздействиями на сердце (перегрузка давле-

нием, ишемия-реперфузия, избыточная хроническая β-адренергическая стимуляция), тогда как мышцы, нокаутные по белку Ерас2, не защищены от сердечного стресса различной этиологии [20]. Также показано, что фармакологическое ингибирование белка Ерас1 уменьшает гипертрофию, фиброз, воспаление и дисфункцию сердца [21], а активаторы белков Ерас, такие как 8-рСРТ-2'-О-Ме-сАМР и его этерифицированное производное, способствуют гипертрофии и фиброзу миокарда [22, 23].

### Заключение / Conclusion

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у животных с синдромом HHS экспериментальная терапия соединением ZMEI-3, вне зависимости от схемы его применения, в существенной мере снижает интенсивность включения как соединительнотканых элементов, так и адипоцитов в ткань миокарда предсердий и межпредсердной перегородки, что может лежать в основе антиаритмического действия соединения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

### Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Мирошкина Ирина Александровна** — к. б. н., с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: miroshkina\_ia@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

РИНЦ SPIN-код: 4697-7938

**Irina A. Miroshkina** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

**Corresponding autor**

e-mail: miroshkina\_ia@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

RSCI SPIN code: 4697-7938

**Сорокина Александра Валериановна** — к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

**Alexandra V. Sorokina** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

**Цорин Иосиф Борисович** — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: tsorin\_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

**Iosif B. Tsorin** — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: tsorin\_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

RSCI SPIN code: 4015-3025

**Столярук Валерий Николаевич** — к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: stolyaruk\_vn@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

РИНЦ SPIN-код: 3405-8229

**Valeriy N. Stolyaruk** — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: stolyaruk\_vn@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

RSCI SPIN code: 3405-8229

**Вититнова Марина Борисовна** — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: vititnova\_mb@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>  
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

**Marina B. Vititnova** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: vititnova\_mb@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>  
RSCI SPIN code: 1901-8919

**Колник Лариса Геннадьевна** — д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: kolik\_lg@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>  
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

**Larisa G. Kolik** — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor RAS, Head of Laboratory of medicinal Toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: kolik\_lg@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>  
RSCI SPIN code: 9126-6922

**Воробьева Татьяна Юрьевна** — м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>  
РИНЦ SPIN-код: 7892-5349

**Tatyana Yu. Vorobieva** — Junior Research Scientist of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>  
RSCI SPIN code: 7892-5349

**Мокров Григорий Владимирович** — к. х. н., руководитель лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: mokrov\_gv@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>  
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

**Grigory V. Mokrov** — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Head of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: mokrov\_gv@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>  
RSCI SPIN code: 8755-7666

**Крыжановский Сергей Александрович** — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: kryzhanovskij\_sa@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>  
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

**Sergey A. Kryzhanovskii** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: kryzhanovskij\_sa@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>  
RSCI SPIN code: 6596-4865

**Дорофеев Владимир Львович** — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: dorofeev\_vl@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>  
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

**Vladimir L. Dorofeev** — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: dorofeev\_vl@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>  
RSCI SPIN code: 3237-7268

## Список литературы / References

- Jain A, Yelamanchili VS, Brown KN, Goel A. Holiday Heart Syndrome. 2024 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—.
- Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2567-2576. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.074.
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Столярук В.Н., и др. Деполяризация предсердий крыс при моделировании синдрома «Праздничного сердца». *Доклады российской академии наук. Науки о жизни*. 2020;495(6): 616-619. [Roshchevskaya IM, Smirnova SL, Stolyaruk VN, et al. Depolarization of the rats' atria in experimental simulation of the Holiday heart syndrome. *Doklady Rossiiskoi Akademii Nauk. Nauki o zhizni*. 2020;495(6): 616-619. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738920060232.
- Kawasaki H, Springett GM, Mochizuki N, et al. A family of cAMP-binding proteins that directly activate Rap1. *Science*. 1998 Dec 18;282(5397):2275-9. doi: 10.1126/science.282.5397.2275.
- de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, et al. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP. *Nature*. 1998 Dec 3;396(6710):474-7. doi: 10.1038/24884.
- Banerjee U, Cheng X. Exchange protein directly activated by cAMP encoded by the mammalian rapgef3 gene: Structure, function and therapeutics. *Gene*. 2015 Oct 10;570(2):157-67. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.063.
- Pereira L, Rehmann H, Lao DH, et al. Novel Epac fluorescent ligand reveals distinct Epac1 vs. Epac2 distribution and function in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 31;112(13):3991-6. doi: 10.1073/pnas.1416163112.
- Laudette M, Coluccia A, Sainte-Marie Y, et al. Identification of a pharmacological inhibitor of Epac1 that protects the heart against acute and chronic models of cardiac stress. *Cardiovasc Res*. 2019 Oct 1;115(12):1766-1777. doi: 10.1093/cvr/cvz076.
- Boileve A, Romito O, Hof T, et al. EPAC1 and 2 inhibit K<sup>+</sup> currents via PLC/PKC and NOS/PKG pathways in rat ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2024 Sep 1;327(3):C557-C570. doi: 10.1152/ajpcell.00582.2023.
- Yang Z, Kirton HM, Al-Owais M, et al. Epac2-Rap1 signaling regulates reactive oxygen species production and susceptibility to cardiac arrhythmias. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Jul 20;27(3):117-132. doi: 10.1089/ars.2015.6485.
- Pan Y, Liu J, Ren J, et al. Epac: A promising therapeutic target for vascular diseases: A review. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 14;13:929152. doi: 10.3389/fphar.2022.929152.
- Крыжановский С.А., Мокров Г.В., Цорин И.Б., и др. Кардиотропные свойства соединения ZMEI-3 — потенциального ингибитора белков Epac. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):39-48 [Kryzhanovskii SA, Mokrov GV, Tsorin IB, et al. The cardiotropic properties of ZMEI-3 compound — a potential inhibitor of Epac proteins. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):39-48. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-4-39-48. EDN: KITWGE
- Chen C, Du J, Feng W, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptors stimulate interleukin-6 production through Epac-dependent activation of PKC $\delta$ /p38 MAPK signalling in neonatal mouse cardiac fibroblasts. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(2):676-88. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01785.x.
- Jankowski K, Lemay SE, Lozano-Ojalvo D, et al. Pharmacological inhibition of Epac1 protects against pulmonary fibrosis by blocking FoxO3a neddylation. *Eur Respir J*. 2025 Jul 10;2402250. doi: 10.1183/13993003.02250-2024.
- Li CY, Zhang JR, Hu WN, Li SN. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Mar;47(3):9. doi: 10.3892/ijmm.2020.4842.
- Li G, Yang J, Zhang D, et al. Research progress of myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 25;9:889706. doi: 10.3389/fcvm.2022.889706.
- Murtaza G, Yarlalagadda B, Akella K, et al. Role of the left atrial appendage in systemic homeostasis, arrhythmogenesis, and beyond. *Card Electrophysiol Clin*. 2020 Mar;12(1):21-28. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.004.
- Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res*. 2016 Apr 1;109(4):467-79. doi: 10.1093/cvr/cvz275.
- Alvarado JD, Zuniga P, Stringer I, et al. Holiday heart syndrome: A literature review. *Cureus*. 2025 Feb 28;17(2):e79816. doi: 10.7759/cureus.79816.
- Willar B, Tran KV, Fitzgibbons TP. Epicardial adipocytes in the pathogenesis of atrial fibrillation: An update on basic and translational studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 20;14:1154824. doi: 10.3389/fendo.2023.1154824.
- Okumura S, Fujita T, Cai W, et al. Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest*. 2014 Jun;124(6):2785-801. doi: 10.1172/JCI64784.
- Vliem MJ, Ponsioen B, Schwede F, et al. 8-pCPT-2'-O-Me-cAMP-AM: An improved Epac-selective cAMP analogue. *Chembiochem*. 2008 Sep 1;9(13):2052-4. doi: 10.1002/cbic.200800216.
- Delaunay M, Osman H, Kaiser S, Diviani D. The role of cyclic AMP signaling in cardiac fibrosis. *Cells*. 2019 Dec 26;9(1):69. doi: 10.3390/cells9010069.