

УДК 616.127-089.12, 616.12-005.4-089:616.127-072.5-092.4-089.843

**Ю. В. Поляченко,
А. В. Габрієлян,
Т. М. Доманський
В. Й. Смержевський
В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур
С. В. Романова, І. В. Кудлай
А. В. Якушев, П. П. Клименко*
П. А. Побережний, В. М. Кирик***

Національний інститут хірургії та
трансплантології ім. О.О. Шалімова
НАМН України

* - ДУ "Інститут генетичної та
регенеративної медицини НАМН" (Київ)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ІЗОПРОТЕРЕНОЛ-ІНДУКОВАНОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Ключові слова: Ізопротеренол-індуковане ураження міокарду, хронічні захворювання серця, лікування.

Резюме. Метою дослідження було дослідити перебіг морфофункціональних змін при ізопротеренол-індукованому ушкодженні міокарду в експерименті. Експериментальні дослідження були проведені на самках мишей лінії FVB віком 6 міс, з масою тіла 25-30 г, які утримувались в стандартних умовах віварію. Для моделювання кардіоміопатії дослідним тваринам підшкірно вводили розчин ізопротеренолу (Sigma, США) в дозі 100 мг/кг 5 днів поспіль. Початковою добою створення моделі вважали останню добу введення ізопротеренолу. В експерименті використовували модифікований тест примусового плавання (Порсолт, 1977) Під час тесту реєстрували параметри поведінки: тривалість активного плавання до першого періоду пасивного плавання. Електрокардіограму тварин реєстрували у стандартних відведеннях (I, II, III, aVR, aVL, aVF). Перед гістологічними дослідженнями тварини підлягали евтаназії шляхом цервікальної дислокації після попередньої наркозизації в парах ефіру. Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері із використанням пакетів програмного забезпечення "Microsoft Office Excel 2007" операційною системою Microsoft Windows XP (Microsoft, США). ізопротеренол-індукована модель ураження міокарду дозволяє створити специфічні зміни міокарду, характерні для його хронічного ураження. Сталість отриманих патологічних змін в терміні 2-7 тижнів дає підставу стверджувати, що дана методика моделювання ураження міокарду може бути використана, як базова експериментальна модель у вивченні нових напрямків лікування захворювань серцево-судинної системи.

Вступ

За статистичними даними в світі різні клінічні форми хвороб системи кровообігу (ХСК) реєструються у 15-20 % дорослого населення. В Україні вони посідають перше місце в структурі захворюваності та смертності населення. ХСК на 66,8 % визначають рівень смертності усього населення, а його працездатної частини на 53,8 % [1]. Ішемічна хвороба серця та серцева недостатність (СН) продовжують бути значним тягарем для системи охорони здоров'я [2]. Існуючі метод лікування цих захворювань не вирішують в повній мірі завдань, що стоять перед системою охорони здоров'я, тому пошук нових методів, які призведуть до покращен-

ня стану пацієнта є актуальним та мають велике значення. Одним з етапів дослідження ефективності способів лікування є вибір коректних експериментальних моделей захворювання. Методика моделювання повинна створювати найбільш близьку модель в патогенетичному відношенні захворюванню людини з достатньо сталими та прогнозованими змінами. Протягом багатьох років, як інструмент для дослідження пошкодження міокарда, використовують моделі на гризунах.

Катехоламіни є важливими нейротрансмітерами, що беруть участь у регуляції функцій серцево-судинної системи. У фізіологічних концентраціях вони стимулюють функцію та метаболізм міокар-

да, не викликаючи патологічних зрушень. Проте значне і тривале підвищення рівня катехоламінів у крові викликає пошкодження кардіоміоцитів [3]. Катехоламіни реалізують токсичний вплив на кардіоміоцити через бета-адренорецептори, що веде до активації аденілатциклази, накопичення цАМФ, який через протеїнкіназу фосфорилує низку ферментів і значно активує обмінні процеси [4]. Також катехоламіни приймають участь у руйнуванні механізмів метаболізму енергетичних субстратів, що призводить до розвитку дисфункції і загибелі мітохондрій та до незворотніх змін у кардіоміоцитах [5]. Крім цього, катехоламіни сприяють підвищенню активності процесу вільнорадикального окислення ліпідів, що також призводить до збільшення в міокарді концентрації вільних радикалів і відповідно посиленню їх токсичного ефекту - катехоламініндукований вазоспазм. Одним із катехоламінів Ізопротеренол, синтетичний неселективний стимулятор β -адренорецепторів, унаслідок його позитивного хроно- та інотропного ефектів, викликає ішемію, та інфарктоподібні пошкодження. За даними ряду авторів через 8 тижнів після ін'єкції ізопротеренолу гістологічні та функціональні показники свідчать про розвиток хронічної СН [6-8].

Незважаючи на набутий досвід використання ізопротеренол-індукованої моделі ушкодження міокарду, всебічний аналіз її природнього перебігу, з урахуванням морфологічних змін, порушення функцій збудження та проведення в серцевому м'язі та зниження толерантності до фізичного навантаження, відсутній.

Мета дослідження

Відсутність стандартних протоколів моделювання пошкодження міокарду за допомогою адреноміметиків визначила мету дослідження - дослідити перебіг морфофункціональних змін при ізопротеренол-індукованому ушкодженні міокарду в експерименті.

Для виконання поставленої мети були визначені наступні завдання: 1) визначити перебіг морфологічних змін після моделювання уражень міокарду; 2) описати зміни функцій збудження та проведення в міокарді при ізопротеренол-індукованому ушкодженні; 3) прослідкувати зміни толерантності до фізичного навантаження в експерименті.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження були проведені на самках мишей лінії віком 6 міс, з масою тіла 25-30 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію. Всі роботи з експериментальними тваринами проводилися з дотриманням вимог статті 26 Зако-

ну України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (від 21.02.2006 р.), "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою" (Страсбург, 1986 р.), а також з дотриманням усіх принципів біоетики та норм біологічної безпеки.

Для моделювання кардіоміопатії дослідним тваринам підшкірно вводили розчин ізопротеренолу (Sigma, США) в дозі 100 мг/кг 5 днів поспіль. Початковою добою створення моделі вважали останню добу введення ізопротеренолу.

В експерименті використовували модифікований тест примусового плавання (Порсолт, 1977) [9]. При тестуванні тварин по одній поміщали у білий пластиковий циліндр висотою 60 см та діаметром 50 см, заповнений водою (температура 27-28 °С) таким чином, щоб тварина не мала можливості опиратися задніми кінцівками чи хвостом на дно. Під час тесту реєстрували параметри поведінки: тривалість активного плавання до першого періоду пасивного плавання. Під «пасивним плаванням» розуміли повну відсутність плавальних рухів при пасивному утриманні тварини на воді. Після цього фіксували загальний час плавання до стомлення, про яке свідчить занурення тварини.

Для реєстрації ЕКГ тварин вводили в наркоз шляхом в/о ін'єкції 2,5 % розчину авертину в дозі 400 мг/кг, фіксували на спині та накладали голкові електроди в аксілярних і пахових ділянках. ЕКГ реєстрували в стандартних відведеннях (I, II, III, aVR, aVL, aVF).

Перед гістологічними дослідженнями тварини підлягали евтаназії шляхом цервікальної дислокації після попередньої наркотизації в парах ефіру. Виділені на секції серця фіксували, зневоднювали, заливали в парафін та робили зрізи міокарду товщиною 6 мкм за стандартною методикою. Отримані зрізи забарвлювали геметоксилін-еозином та досліджували під світлооптичним мікроскопом Axiolab (Carl Zeiss, Німеччина). Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері із використанням пакетів програмного забезпечення "Microsoft Office Excel 2007", операційною системою Microsoft Windows XP (Microsoft, США).

Обговорення результатів дослідження

При аналізі змін у серцях піддослідних тварин нами враховувалася низка морфологічних ознак (табл. 1). Вираженість кожної з них ми оцінювали в балах (0 балів - ознака не виражена; 0,5 балів - поодинокі ознаки, слабо виражені; 1 бал - ознака виражена; 2 - значний прояв ознаки).

При проведенні гістологічного дослідження препаратів сердець мишей на 2-й тиждень, після

моделювання кардіоміопатії, спостерігається конденсація ядерного хроматину частини кардіоміоцитів. Також відзначається гіпертрофія ядер деяких кардіоміоцитів. Крім того, на 2-тиждень найбільш часто спостерігається посилення еозинофіли цитоплазми деяких кардіоміоцитів, що є ознакою розвитку контрактури кардіоміоцитів і можливо свідчить про ураження енергетичної системи кардіоміоцитів, а саме мітохондрій. Про це свідчить набряк та некроліз поодиноких кардіоміоцитів, що супроводжується лейкоцитарно-макрофагальною інфільтрацією. Це призводить до руйнування зв'язку в ланцюгах кардіоміоцитів. (руйнування вставочних дисків) та заміщенні ділянок зон некрозу кардіоміоцитів сполучною тканиною (формування колагенових волокон). Також відмічався перекапілярний набряк та набряк периваскулярного простору. Виявлено кровонаповнення артеріол і венул.

На гістологічних препаратах міокарда мишей на 4-й тиждень, після закінчення введення ізопротеренолу вираженість еозинофіли кардіоміоцитів зменшується, але посилюються інші ознаки патологічних процесів, що свідчить про поглиблення пошкодження міокарду. Посилюється набряк периваскулярного простору. Це свідчить про поглиблення патологічних змін у стінці судин, які можливо сприяють порушенню контролю процесів проникності судинної стінки, що, призводить до порушення постачання поживних речовин міокарду, що призводить до гіпоперфузії кардіоміоцитів. Крім того, на 4-й тиждень при гістологічному дослідженні зареєстровані чіткі ознаки фіброзу та зростання інтенсивності лімфоцитарномакрофагальної інфільтрації, у порівнянні з другим тижнем, після моделювання пошкодження, що є типовим проявом процесу запалення. Однак на 4 тиждень зникає гіпертрофія ядер кардіоміоцитів, що можливо, зумовлено зменшенням ознак важкої гібернації кардіоміоцитів, в результаті припинення прямого впливу ізопротеренолу на кардіоміоцити, також знижується вираженість кровонаповнення судин.

На 7-й тиждень після моделювання кардіоміопатії в міокарді шлуночків реєструється набряк інтерстиційного простору. Зрідка спостерігається набряк ядер кардіоміоцитів і значно частіше набряк їх цитоплазми. При цьому, в цитоплазмі відмічається разволоknіння, розрив мікрофібрил та некроз поодиноких кардіоміоцитів. Також зберігаються контрактури кардіоміоцитів. Крім того, виявлено геморагії і виражений набряк периваскулярного простору. Однак ступінь вираженості формування колагенових волокон зменшується. У загалом суттєвих відмінностей в морфологічній картині ушкодження міокарду на 7-му тижні спосте-

реження, в порівнянні з попереднім періодом, не встановлено.

Морфологічні зміни на II-й тиждень ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду свідчать, що в міокарді шлуночків організуються невеликі ділянки, що містять фіброласти, які утворюють пухкий сполучнотканинний матрикс з одиничними новоутвореними капілярами (пухка волокниста сполучна тканина). Виражене кровонаповнення судин міокарда (артеріол, венул, капілярів). Таким чином, у міокарді на 11-му тижні спостереження після моделювання ураження частково зберігаються ознаки ураження, в порівнянні з 7-м тижнем спостереження та зареєстровані процеси організації пухкої сполучної тканини в ділянках некрозу кардіоміоцитів.

Розглядаючи сукупність морфологічних ознак ушкодження на 2-11-му тижнях спостереження, можна констатувати, що зміни при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду в значній мірі відповідають змінам при хронічному ураженні серця (табл. 1).

Імовірно зареєстровані ознаки є наслідком розвитку декількох механізмів ушкодження: 1) прямий токсичний вплив адреноміметиків на кардіоміоцити, 2) погіршення кровопостачання внаслідок спазму судин під впливом адреноміметиків, 3) погіршення проведення внаслідок зміни архітекtonіки серця. Останнє необхідно розглядати, як один з ланцюгів формування хибного кола формування СН. Порушення механіки скорочення призводить до порушення метаболічних процесів в міокарді, що в свою чергу поглиблює порушення функцій кардіоміоцитів.

Морфологічні зміни в структурі серця мали відображення в порушенні функцій збудження та проведення міокарду. Ймовірно, зареєстровані ознаки є наслідком розвитку декількох механізмів ушкодження: 1) прямий токсичний вплив адреноміметиків на кардіоміоцити, 2) погіршення кровопостачання внаслідок спазму судин під впливом адреноміметиків, 3) погіршення проведення внаслідок зміни архітекtonіки серця. Останнє припущення необхідно розглядати, як один з ланцюгів формування хибного кола СН. Порушення механіки скорочення призводить до порушення метаболічних процесів в міокарді, що в свою чергу поглиблює порушення функцій кардіоміоцитів.

В ході дослідження було встановлено, що на ЕКГ при моделюванні реєструються як ознаки порушення метаболізму міокарду (зниження вольтажу зубців), функції збудження (тахікардія, екстрасистоля), так і функції проведення (ознаки внутрішньошлуночкової блокади). У залежності від вираженості ознаки ураження, на кожному етапі спо-

Таблиця 1

Морфологічні зміни в міокарді в різні строки після ізопротеренол-індукованого моделювання пошкодження

Термін після моделювання ураження (тижнів)	контроль-на група	2	4	7	11
Набряк ядер кардіоміоцитів	-	+	+	±	+
Гетерохоматизація ядер кардіоміоцитів	-	+	+	+	-
Гіпертрофія ядер кардіоміоцитів	-	±	-	-	-
Набряк цитоплазми кардіоміоцитів	-	+	+	+	±
Розриви ланцюжків кардіоміоцитів	-	+	+	+	-
Звивистість ланцюжків кардіоміоцитів	-	+	+	+	±
Контрактури кардіоміоцитів	-	++	+	+	-
Набряк периваскулярного простору	-	+	++	++	+
Міграція клітин (лімфоцити, фібробласти) до периваскулярного простору	-	+	++	++	±
Кровонаповнення капілярів	-	±	±	±	+
Кровонаповнення артеріол та венул	-	+	±	±	+
Фіброз	-	±	++	±	±
Сума балів	0	10,5	13,0	12,0	6,5

Примітка. - ознака не виражена (0 балів), ± поодинокі ознаки, слабо виражені (0,5 балів), + ознака виражена (1 бал), ++ значний прояв ознаки (2 бали)

Таблиця 2

Динаміка ЕКГ ознак ураження міокарду при ізопротеренол-індукованій моделі пошкодження міокарду

Термін після моделювання ураження (тижнів)	0	2	4	7	11
Тахікардія	-	+	+	±	±
Екстрасистолія	-	±	++	+	-
Електрична альтернація комплексу QRS	-	±	+	+	±
Розширення комплексу QRS	-	+	++	+	±
Розщеплення комплексу QRS	-	±	+	+	+
Елевация сегмента ST	-	-	+	±	+
Депресія сегмента ST	-	±	++	+	+
Негативний зубець ST	-	-	±	-	-
Вольтаж зубців занижений	-	±	+	±	-
Сума балів	0	4	11	6,5	4,5

Примітка. - ознака не виражена (0 балів), ± поодинокі ознаки, слабо виражені (0,5 балів), + ознака виражена (1 бал), ++ значний прояв ознаки (2 бали)

Таблиця 3

Результати навантажувальних тестів

Етап спостереження (тиждень)	0	2	4	7	11
Час першого періоду активного плавання (сек)	314±58	179±118	161±25	168±17	193±45
Вірогідність розбіжностей з вихідним станом (p) часу першого періоду активного плавання		0,001	0,03	0,005	0,004
Загальний час плавання (сек)	482±24	384±37	362±53	379±32	392±33
Вірогідність розбіжностей з вихідним станом (p) загального часу плавання		0,041	0,002	0,002	0,002

Таблиця 4

Динаміка ознак ураження міокарда при ізопротеренолової моделі

Термін після моделювання ураження (тижнів)	0	2	4	7	11
Сума балів морфологічних ознак ураження	0	10,5	13,0	12,0	6,5
Сума балів електрофізіологічних ознак ураження	0	4	11	6,5	4,5
Разом балів	0	14,5	26	18,5	11
Відсоток зниження загального часу плавання від вихідного стану	0	20,3	24,9	21,4	18,7

стереження її оцінювали в балах. Сума балів на кожному етапі спостереження дозволила прослідкувати перебіг ураження. Динаміка ЕКГ ознак порушення узагальнена у табл. 2.

При електрокардіографічному дослідженні на 2-му тижні виявлено значну тахікардію. Зареєстровано неправильний синусовий ритм, ЧСС - 600 уд/хв. У деяких мишей даної групи на електрокардіограмах відмічалось розширення і розщеплення комплексу QRS ($QRS = 0,05$ сек) та поодинокі шлуночкові екстрасистоли. Проте, у частини тварин даної групи спостерігалась внутрішньошлуночкова блокада. У деяких тварин на ЕКГ відмічено електричну альтернацію комплексу QRS.

На 4-му тижні ізопротеренолового пошкодження у тварин на ЕКГ фіксували неправильний синусовий ритм, ЧСС - 480 уд/хв. У деяких тварин цієї групи відмічалось розщеплення комплексу QRS його тривалість становила 0,05 сек. Відмічено пізній зубець R (R'), та часті атріовентрикулярні вузлові екстрасистоли. Негативний зубець P в III відведенні було зареєстровано у двох тварин. На ЕКГ були присутні ознаки внутрішньошлуночкової блокади. На 4-му тижні збереглись зміни, що свідчать про електричну альтернацію комплексу QRS. На деяких електрокардіограмах в поодиноких комплексах QRS спостерігалась незначна зубченість зубця R. Зміщення сегмента ST відносно ізолінії та негативний зубець T можуть бути пов'язані зі змінами в обмінних та/або електролітних процесях у міокарді. Депресія сегмента ST та негативний зубець T, що були зареєстровані в частини тварин, свідчить про прогресування ушкодження міокарду.

На ЕКГ на 7-му тижні після моделювання ізопротереноліндукованої моделі ураження міокарда зареєстровано помірну тахікардію. Синусова тахікардія ($ЧСС=467\pm 60$ уд/хв із діапазоном 416-566 уд/хв) може бути пов'язана з органічними змінами ССС (запалення та інші захворювання, що призводять до СН); реакцією клітин синусового вузла на гіпоксію, ацидоз, інтоксикацію; введенням медикаментів (симпатоміметиків).

Екстрасистолічна аритмія була зареєстрована в 40 % піддослідних тварин. На ЕКГ у більшості випадків спостерігали розширення та розщеплення комплексу QRS ($0,026\pm 0,005$ с), що може свідчити про функціональні зміни у міокарді та інтерпретовано, як ознака ішемії та як вторинний прояв тахікардії. Зменшення вольтажу зубців ЕКГ говорить про зменшення кількості нормально функціонуючих кардіоміоцитів, які під час збудження формують висоту зубця R та глибину S. Разом із тим, зниження вольтажу може бути обумовлене такими проявами СН, як гідроперикард. Зміни з боку

кінцевої частини ЕКГ (зубець T) є ознакою порушення процесів реполяризації міокарда шлуночків. Мова йде саме про діастолу міокарда, яка значно страждає за умови розвитку СН.

У термін 11-и тижнів після моделювання ізопротереноліндукованої моделі ураження міокарда на ЕКГ теж реєструється тахікардія ($ЧСС=492\pm 89$ уд/хв, діапазон 400-535 уд/хв), екстрасистолічна аритмія, розширення та розщеплення комплексу QRS, елевація та депресія сегмента ST. Ступінь прояву низки змін менш виражений, у порівнянні із результатами спостереження на 7-му тижні. Це свідчить на користь фізіологічних репаративних процесів, які відбуваються у міокарді. Незважаючи на перебіг процесів регенерації ушкодженого міокарду в більшості піддослідних тварин на ЕКГ зберігаються зміни, які свідчать про порушенні функціонування КМЦ.

Таким чином, сукупність ЕКГ ознак, що реєструвались у групі тварин з ізопротереноліндукованою моделлю, характерна для хронічних патологічних станів.

Динаміка ЕКГ змін підтверджує стадійність розвитку патологічного процесу. При загальній оцінці ступеня ураження (сума балів) на 4-му тижні реєструвався максимум, а на 7-му та 11-му тижнях спостереження загальна сума балів ознак ураження зменшувалась, що може бути пов'язано з процесами природної регенерації серця.

При аналізі ЕКГ встановлено, що підвищення збудливості синусового вузла різного ступеня було характерно для всіх етапів спостереження. В порівнянні з вихідним станом ($ЧСС 400 - 460$ уд/хв), максимальна тахікардія була зареєстрована на 2-му тижні (до 600 уд/хв), з поступовим зменшенням ЧСС до 480 - 540 уд/хв на 4-му тижні. На 7-му тижні ЧСС становила 467 ± 60 уд/хв, а на 11-му - 492 ± 89 уд/хв. З 2-го тижня спостереження були зареєстровані ознаки внутрішньошлуночкової блокади, вираженість яких зростала з часом. Максимальне погіршення внутрішньошлуночкового провідення було зареєстровано на 4-му тижні спостереження (розширення комплексу QRS до 0,06 сек).

Електрична альтернація комплексу QRS на 2-му тижні, її прогресування та формування пізніх зубців R' на 4-му тижні може свідчити про поглиблення ішемії міокарда у тварин з ізопротереноловим пошкодженням. Максимальне зниження вольтажу зубців, в порівнянні з вихідним станом, було відмічено на 4 тижні, що свідчить про прогресування змін у міокарді з часом. Таким чином, прогресування порушень внутрішньошлуночкової провідності на 2 - 4 Тижнях, ймовірно, було зумовлено розвитком постішемічних уражень. Одночасно з погіршення внутрішньошлуночкової про-

відності було зареєстровано формування ектопічних джерел ритму в шлуночках. Поодинокі шлуночкові екстрасистоли виникали вже починаючи з 2-му тижня, а на 4-му тижні кількість їх суттєво зростала.

Як видно з таблиці 2, при ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду ЕКГ ознаки гострого ішемічного пошкодження не характерні. Виявлені на 4-му тижні депресія сегмента ST та негативний зубець T, ймовірно, не можуть бути беззаперечними показниками ступеня ураження міокарду та в подальшому аналізі розглядалися, як допоміжні показники.

Морфофункціональні зміни в серці при моделюванні ураження зумовили зниження толерантності до фізичного навантаження. Максимально виражене зниження толерантності до фізичного навантаження спостерігали на 4 тижні після моделювання.

При навантажувальних тестах на 2-11-му тижні після ізопротереноліндукованої моделі пошкодження міокарду час першого періоду активного плавання та загальний час плавання вірогідно відрізнявся від вихідного стану ($p < 0,05$). Для першого періоду активного плавання розбіжності на 4-му тижні спостереження, в порівнянні з 2-им, були не суттєві ($p = 0,359$). Натомість, прогресування зниження загального часу плавання на 4-му тижні, в порівнянні з 2-м тижнем, суттєве та достовірне ($p = 0,002$). Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що загальний час плавання віддзеркалює, головним чином, толерантність до фізичного навантаження. Отримані на 2-му та 4-му тижнях спостереження результати по тривалості загального часу плавання корелюють із ступенем прояву морфологічних змін (табл. 1) та ступенем ЕКГ ознак ураження (табл. 2). На 7-му тижні після моделювання ураження, незважаючи на виникнення тенденції до підвищення толерантності до фізичного навантаження, достовірні розбіжності з попереднім етапом дослідження (4 тижні) не встановлені: $p > 0,05$. При аналізі толерантності до фізичного навантаження на 11-му тижні встановлено, що тенденція до її підвищення зберігається. В порівнянні з вихідним станом (до моделювання), достовірні розбіжності зберігаються як для першого періоду активного плавання, так і для тривалості загального часу ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що тривалість першого періоду активного плавання зумовлена не лише фізичною втомою, а й поведінковими реакціями тварин (психологічні, стресові, тощо). На загальний час плавання (тривалість здатності триматись на поверхні), головним чином, впливає фізична втома піддослідних тварин.

Таким чином, застосування в експерименті катехоламінів, а саме розчину ізопротеренолу в дозі

100 мг/кг на 0,9% розчині NaCl, дозволило змоделювати пошкодження міокарду Піддослідних мишей, підтвержене електрофізіологічним та морфологічним методами. Деякі з цих змін із часом нівелюються, або взагалі зникають, а деякі ознаки, навпаки - прогресують. При порівняльному аналізі динаміки морфологічних та функціональних ознак ураження міокарда встановлено, що з плином часу змінюється картина ураження. До 4-го тижня від моделювання йде активне формування патологічних змін. У подальшому зменшенням сумарної оцінки ознак пошкодження віддзеркалює плин процесів нормальної регенерації (табл. 4).

Провівши аналіз виявлених ознак пошкодження міокарда, можна зробити висновок, що дана модель дозволяє отримати очікуване пошкодження КМЦ в експерименті. Ці ознаки характерні для кардіоміопатії і зберігаються тривалий час, що свідчить про стабільність моделі. Таким чином, ізопротеренол-індуковане ураження міокарда в достатній мірі відповідає змінам, характерним для хронічного ураження серця. Важливою особливістю цієї моделі є не лише сукупність ознак, характерних для хронічного ураження серця, зокрема кардіоміопатії, а і достатня прогнозованість уражень і сталість отриманих змін. Тому ізопротеренол-індуковане пошкодження міокарда може бути використане в експерименті на лабораторних мишах для оцінки ефективності методів лікування хронічних захворювань серця.

Висновки

1. Аналіз морфологічних змін, змін функцій збудження та проведення в міокарді, змін толерантності до фізичного навантаження дозволяє стверджувати, що ізопротеренол-індукована модель ураження міокарду дозволяє створити специфічні зміни міокарду, характерні для його хронічного ураження.

2. Сталість отриманих патологічних змін в терміни 2-7 тижнів дає підставу стверджувати, що дана методика моделювання ураження міокарду може бути використана, як базова експериментальна модель у вивченні нових напрямків лікування захворювань серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки у вибраному науковому напрямі.

Література. 1. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика І.М. Горбась, д.м.н., ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України «Здоров'я України №3/1 2009 р 2. American Heart Association. Heart and Stroke Statistics: 2005 Update. Available at: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/n05390918n9HDSS.pdf>. Accessed December 3, 2005. 3. Хара М.Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової

миокардиодистрофії у тварин різної статі : Автореферат дисертації... д-ра мед. наук. - Тернопіль. 2006. -32с. 4.Хара М.Р. Роль метаболічних порушень у патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. Тернопіль. 2008. №1-с.12 5. Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury // Laurent Argaud, Odile Gateau-Roesch, Danina Muntean, Lara Chalabreysse, Joseph Loufouat, Dominique Robert, Michel Ovize // Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Volume 38, Issue 2, February 2005, Pages 367-374 6.Ерохина И.Л., Оковитыш С.В., Куликов А.Н. Плотность тучных клеток в миокарде и перикарде крыс при сердечной недостаточности, индуцированной изопроterenолом. Цитология 2008. Том 50, №2 с.112-117 7. Csapo Z., Dusek J., Rona G. 1972. Early artetion of the cardiac muscle cells in isoproterenol-induced necrosis. Arch. Patol. 93 : 356-365. 8.Ерохина И.Л., Оковитый СВ., Куликов А.Н и др. Влияние ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы на плотность тучных клеток в миокарде, перикарде и легком крысы при экспериментальной сердечной недостаточности. Цитология 2009. Том 51, №9 с.736-740 9. http://www.iphann.sp.ru/eng/farm/m_fiziolog.testy.htm - Електронний ресурс - Saint-Petersburg Institute of Pharmacy / Pharmacological models

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИЗОПРОТЕРЕНОЛ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

*Ю.В. Поляченко, А. В. Габриелян, Т. М. Доманский,
В.И. Сморгжевский, В.Ф. Онищенко, А.П. Мазур,
С.В. Романова, И.В. Кудлай, А.В. Якушев, П.П.
Клименко, П.А. Побережный, В.М. Кирик*

Резюме. Цель работы - исследовать течение морфофункциональных изменений при изопроterenолом-индуцированном повреждении миокарда в эксперименте. Экспериментальные исследования были проведены на самках мышей линии FVB возрасте 6 мес, с массой тела 25-30 г, которые содержались в стандартных условиях вивария. Для моделирования кардиомиопатии опытным животным подкожно вводили раствор изопроterenолола (Sigma, США) в дозе 100 мг / кг 5 дней подряд. Начальной эпохой создания модели считали последние сутки введения изопроterenолола. В эксперименте использовали модифицированный тест принудительного плавания (Порсолт, 1977) Во время теста регистрировали параметры поведения: продолжительность активного плавания до первого периода пассивного плавания. Электрокардиограмму животных регистрировали в стандартных отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF). Перед гистологическими исследованиями животные подлежали эвтаназии путем цервикальной дислокации после предварительной наркотизации в парах эфира. Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием пакетов программного обеспечения "Microsoft Office Excel 2007" операционной системой Microsoft Windows XP (Microsoft, США). Изопроterenолом-индуцированная модель поражения миокарда позволяет создать специфические изменения миокарда, характерные для его хронического поражения. Постоянство полученных патологических изменений в сроки 2-7 недель дает основание утверждать, что данная методика моделирования поражения миокарда может быть использована как базовая экспериментальная модель в изучении новых направлений лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: Изопроterenолол-индуцированное поражение миокарда, хронические заболевания сердца, лечение.

EXPERIMENTAL MODEL OF ISOPROTERENOL- INDUCED MYOCARDIAL INJURY

*Y.V.Polyachenko, A.V.Gabriyelian, T.M.Domansky,
V.Ye.Smorzhovsky, V.F.Onishchenko, A. P. Mazur,
S.V.Romanova, I.V.Kudlay, A.V. Vakshev, P.P.Klimenko,
P.P.Poberezhny*, V.M.Kyryk*, A. A. Shalimov*

Abstract. The purpose of investigation was to explore the course of the morphological changes at isoproterenol-induced myocardial injury in experiment. Experimental studies were conducted on female FVB mice aged 6 months, weighing 25-30 g, which were kept in standard vivarium conditions.

To simulate cardiomyopathy experimental animals were injected with isoproterenol solution subcutaneously (Sigma, USA) at a dose of 100 mg / kg 5 days. The last twenty four hours of isoproterenol administration were considered to be the initial model creation era. A modified forced swimming test was used in experiment (Porsolt, 1977). During the test parameters for behavior were recorded: the duration of the active swimming to the first period of passive navigation. Electrocardiogram of the animals was recorded in standard leads (I, II, III, aVR, aVL, aVF). Before histological studies the animals were subjected to euthanasia by means of the cervical dislocation after preliminary anesthesia in ether steam. Statistical processing of the material performed on a personal computer using the software package "Microsoft Office Excel 2007" operating system Microsoft Windows XP (Microsoft, USA). Isoproterenol-induced model of myocardial injury enables to create specific changes in the myocardium, characteristic of its chronic injury. Persistence of the obtained pathological changes in terms from 2 to 7 weeks gives the basis to assert that this method of modeling myocardial lesions can be used as a basic experimental model in exploring new directions for the treatment of the cardiovascular system diseases.

Keywords: Isoproterenol-induced myocardial injury, chronic heart disease treatment.

**National Institute of Surgery and Transplantology,
National Academy of Medical Sciences of Ukraine
* State Institute of Genetic and Regenerative Medicine
(Kyiv, Ukraine)**

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.147-153.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. Т.О.Ллацук

*© Ю. В. Поляченко, А. В. Габриелян, Т. М. Доманський,
В. І. Сморгжевський, В. Ф. Оніщенко, А. П. Мазур, С. В. Романова,
І. В. Кудлай, А. В. Якушев, П. П. Клименко, П. А. Побережний,
В. М. Кирик, 2013*