

лежит выраженность мезотелизации, лимфогистиоцитарной инфильтрации, сосудов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный комплексный морфофункциональный подход к изучению патогенеза послеоперационного спайкообразования брюшной полости обладает валидностью, позволяя оценить связь функционирования NO системы, выраженности послеоперационной эндотелиальной дисфункции с морфологическим строением брюшины, организацией перитонеальной жидкости, распространенностью спайкообразования,

для разработки новых способов его профилактики и диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беженарь В. Ф., Айламазян Э. К., Цыпурдеева А. А. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 2. — С. 90—101.
2. Матвеев Н. Л. Профилактика спайкообразований в брюшной полости: метод. реком.— М.: Изд-во Моск. гос. мед.-стомат. ун-та, 2007. — 41с.
3. Ellis H. Intraabdominal and postoperative peritoneal adhesions // J-Am-Coll-Surg. — 2005.
4. Di Zerega G. S., Tulandi T. // Reprod Biomed Online. — 2008. — Vol. 17, № 3. — P. 6.

**Н. А. Гурова, М. В. Харитоновна, Н. Г. Паньшин, С. М. Сорокин**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗОПРОТЕРЕНОЛОВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У КРЫС

УДК 615.225.2:616.12-005.4-092.9

В эксперименте на крысах установлена зависимость между дозой введенного изопротеренола и степенью ишемического повреждения миокарда, определяемая электрокардиографическим и гистологическим методами.

*Ключевые слова:* изопротеренол, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, ЭКГ.

**N. A. Gurova, M. V. Kharitonova, N. G. Panshin, S. M. Sorokin**

## MODEL OF ISOPROTERENOL-INDUCED MYOCARDIAL ISCHEMIA IN RATS

As a result of experimental studies carried out in rats, a relationship between the dose of isoproterenol and the intensity of myocardial ischemic damage confirmed by electrocardiography and morphological method has been established.

*Key words:* isoproterenol, myocardial ischemia, heart failure, ECG.

Сердечная недостаточность (СН) — одна из серьезных проблем современной медицины, возможные пути решения которой лежат не только в области клинических исследований [4], но и в разработке и изучении экспериментальных моделей СН (ЭСН) [1, 3, 5—8, 10].

В настоящее время предлагаются различные способы моделирования сердечной недостаточности у лабораторных животных. Среди инвазивных методов используют дозированный стеноз или полную перевязку ветвей левой коронарной артерии [6, 7]. Для неинвазивного повреждения миокарда используют токсические дозы таких веществ, как норадреналин, монокроталин, доксорубицин, изадрин (изопреналина, изопротеренола) [1, 6, 10]. При этом результаты экспериментальных моделей СН оценивают по изменению со стороны внутрисердечной гемодинамики

при изучении сократительной активности и функциональных резервов миокарда [3, 6, 8], данных эхо- [1] и электрокардиографических исследований, биохимических маркеров повреждения миокарда, концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты, тканевого дыхания и метаболизма, морфологических изменений [1, 2, 6, 7, 10].

В литературе встречаются данные о токсическом действии изопротеренола на миокард при разных способах введения и дозах [1, 6, 10]. Однако нет данных о зависимости тяжести ишемического повреждения от дозы препарата. Данная информация необходима для проверки чувствительности метода и возможности использования при различной сопутствующей патологии: стрессах, гипомagneзиемии, сахарном диабете и других.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение зависимости выраженности токсического повреждения кардиомиоцитов от вводимой дозы изопротеренола.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 20 белых беспородных крысах-самках массой 140—180 г. ЭСН моделировали путем подкожного введения изопротеренола (L-изопротеренола гидрохлорид, Sigma) дважды с интервалом 24 часа в дозах 10, 30, 50 и 80 мг/кг. Контрольным животным вводили физиологический раствор натрия хлорида в эквивалентных объемах. Животные были разделены на 5 групп по 4 в каждой: I группа — контроль; II группа «Изопротеренол 10» — подкожное введение изопротеренола в дозе 10 мг/кг; III группа «Изопротеренол 30» — подкожное введение изопротеренола в дозе 30 мг/кг; IV группа «Изопротеренол 50» — подкожное введение изопротеренола в дозе 50 мг/кг; V группа «Изопротеренол 80» — подкожное введение изопротеренола в дозе 80 мг/кг.

Регистрировали ЭКГ не ранее чем через 24 часа после последней инъекции изопротеренола в условиях наркоза (хлоралгидрат 400 мг/кг) на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр 8/В» («Нейрософт», Россия) во II стандартном отведении. Результаты оценивали по изменениям основных параметров ЭКГ. Тяжесть изменений оценивали в баллах, критерии которых представлены в табл. 1.

После регистрации ЭКГ в условиях наркоза производили эктаназию животных с последующим забором материала для гистологической характеристики ишемического повреждения миокарда. Для оценки состояния аппарата сердечных миоцитов применяли метод поляризационной микроскопии. Образцы миокарда окрашивали по стандартным методикам гематоксилином и эозином,

гематоксилином-основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФП) по Ли [2].

На срезах сердца с помощью системы анализа изображений, программы «Видеотест-Морфо-4» (Россия) определяли такой морфометрический показатель, как объемную плотность фуксинофильных кардиомиоцитов.

Вариационно-статистическую обработку данных проводили на ЭВМ с использованием пакета анализа данных в программе Excel Microsoft Office XP и программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, USA) с применением непараметрического метода сравнения независимых групп по Манн-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе ЭКГ контрольных животных во II стандартном отведении было показано, что все показатели соответствуют нормам, предусмотренным для животных [9].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) контрольных животных составляла ( $347,2 \pm 14,7$ ) ударов в минуту. При анализе изменений частоты сердечных сокращений у животных экспериментальных групп II—III наблюдалось дозозависимое увеличение ЧСС, связанное с  $\beta_1$ -адреномиметическим действием изопротеренола. Максимальное увеличение составило в III группе до ( $404,5 \pm 13,2$ ) ударов в минуту (статистически достоверно,  $p < 0,05$ ). При дальнейшем увеличении дозы изопротеренола наблюдалось нарушение проводимости, поэтому частота сердечных сокращений снизилась и составила в V группе ( $305,5 \pm 13,15$ ) ударов в минуту.

У животных экспериментальных групп (группы II—V) отмечались изменения на ЭКГ, характерные для ишемического повреждения миокарда, которые коррелировались с дозой введенного изопротеренола. Так, подъем сегмента ST и снижение амплитуды зубца R были отмечены во всех экспериментальных группах с различной частотой выявления (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1

**Критерии оценки тяжести повреждения миокарда по показателям ЭКГ во II стандартном отведении у крыс при формировании изопротереноловой модели ЭСН**

Показатель ЭКГ	Норма у крыс*	Данные у контрольной группы животных в условиях наркоза	Критерии балльной оценки повреждения			
			1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Элевация ST, мм	0 M = 0	0 M = 0	2—7	8—13	14—18	> 18
Амплитуда R, мВ	0,3—0,8 M = 0,5	0,3—0,5 M = 0,425	0,3—0,2	0,2—0,1	< 0,1	—
P, мс	12—20 M = 17	20—25 M = 23,25	21—26	27—32	33—38	> 38
QRS, мс	10—16 M = 13	15—16 M = 15,5	17—22	23—28	29—34	> 34
QT, мс	62—85 M = 74	68—80 M = 72,5	86—91	92—97	97—102	103—108

\* По литературным данным [9].

Однако во II группе данные изменения наблюдались не у всех животных, а увеличение степени элевации сегмента ST отмечалось при введении больших доз изопротеренола. Максимальный подъем сегмента ST наблюдался в группе V и составил в среднем 3,5 балла (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2

**Степень элевации сегмента ST и снижения амплитуды зубца R у наркотизированных крыс при подкожном введении изопротеренола в различных дозах (абсолютные величины)**

№	Группы	Элевация сегмента ST, $M \pm m$ (мм)	Снижение амплитуды зубца R, $M \pm m$ (мВ)
1	Контроль	0,00 ± 0,00	0,42 ± 0,12
2	Изопротеренол 10	6,75 ± 4,51	0,23 ± 0,03
3	Изопротеренол 30	10,67 ± 6,57	0,22 ± 0,05
4	Изопротеренол 50	14,00 ± 1,49*	0,19 ± 0,03
5	Изопротеренол 80	19,25 ± 1,79*	0,14 ± 0,03*

\*Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по Манн-Уитни.

Максимальное снижение амплитуды зубца R также наблюдалось в группе V и составило в среднем 2,5 балла (табл. 3).

При оценке нарушений проводимости было показано, что расширение зубца P, комплексов QRS и интервала QT наблюдалось во всех экспериментальных группах животных (табл. 4). Наиболее выражен-

ные изменения внутрипредсердной проводимости наблюдались у животных групп IV и V (расширение зубца P в среднем 1,5 и 1,75 балла соответственно) (табл. 3). Максимальные изменения комплексов QRS и интервала QT наблюдались в группе V (в среднем 1 и 2,5 балла соответственно) (табл. 3). В ряде случаев отмечалась желудочковая экстрасистолия: в группах III—IV — в 25 % случаев, в группе V — в 50 %.

При проведении общей балльной оценки по каждой из групп (табл. 3) показана четкая зависимость между дозой введенного изопротеренола и степенью повреждения миокарда у крыс.

При изучении морфологических изменений были показаны следующие результаты. В миокарде крыс контрольной группы определялись нормальные мышечные волокна, которые равномерно окрашивались эозином в розовый цвет. Мышечные клетки располагались пучками, были приблизительно одинаковой толщины и формы, выявлялась их поперечная исчерченность, контрактурных изменений кардиомиоцитов не отмечалось.

В миокарде крыс экспериментальных групп наблюдалась дистрофия кардиомиоцитов; мышечные клетки окрашивались эозином неравномерно, поперечной исчерченности во многих из них не было видно. Ядра имели неправильную форму, располагались как в центре кардиомиоцитов, так и на периферии. Отмечался периваскулярный и интерстициальный отек клеток миокарда. Наибольшее повреждение было выявлено в группе V. Показатели объемной плотности фуксинофильных кардиомиоцитов представлены в табл. 5.

ТАБЛИЦА 3

**Балльная оценка степени тяжести ЭКГ-признаков ишемического повреждения миокарда у наркотизированных крыс при подкожном введении изопротеренола**

№	Группы	Признаки изопротереноловой ишемии миокарда, $M \pm m$					Итого M
		Основные		Предсердные нарушения ритма	Желудочковые нарушения ритма		
		Элевация сегмента ST	Снижение амплитуды зубца R	Расширение зубца P	Расширение комплекса QRS	Увеличение интервала QT	
1	Контроль	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00
2	Изопротеренол 10	1,00 ± 0,67	1,75 ± 0,29	1,00 ± 0,50	0,25 ± 0,29	0,50 ± 0,33	4,75
3	Изопротеренол 30	2,00 ± 1,23	2,00 ± 0,71	1,33 ± 0,58	0,33 ± 0,41	1,33 ± 0,41	6,99
4	Изопротеренол 50	2,50 ± 0,33	2,25 ± 0,29	1,50 ± 0,58	0,75 ± 0,29	2,25 ± 0,87	9,25
5	Изопротеренол 80	3,50 ± 0,33	2,50 ± 0,33	1,75 ± 0,50	1,00 ± 0,00	2,50 ± 0,33	11,25

ТАБЛИЦА 4

**Изменение некоторых показателей ЭКГ у наркотизированных крыс при подкожном введении изопротеренола (абсолютные величины)**

№	Группы	Расширение зубца P, $M \pm m$ (мс)	Расширение комплекса QRS, $M \pm m$ (мс)	Увеличение интервала QT, $M \pm m$ (мс)
1	Контроль	19,50 ± 0,71	15,75 ± 0,29	72,50 ± 3,74
2	Изопротеренол 10	22,25 ± 1,97	16,25 ± 0,73	78,50 ± 7,08
3	Изопротеренол 30	25,00 ± 1,41*	17,33 ± 1,08	91,33 ± 1,33*
4	Изопротеренол 50	26,50 ± 0,75*	17,50 ± 0,75	95,25 ± 5,57*
5	Изопротеренол 80	27,75 ± 0,99*	18,25 ± 0,29*	96,25 ± 1,52*

\*Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по Манн-Уитни.

ТАБЛИЦА 5

**Гистологическая характеристика повреждения кардиомиоцитов при введении различных доз изопротеренола**

№	Группы	Объемная плотность фуксинофильных кардиомиоцитов, %
1	Контроль	6,8 ± 0,5
2	Изопротеренол 10	18,6 ± 2,4*
3	Изопротеренол 30	35,7 ± 2,1*
4	Изопротеренол 50	41,5 ± 1,8*
5	Изопротеренол 80	52,8 ± 2,2*

\* Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по Манн-Уитни.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установлено, что развитие ишемии миокарда при двукратном подкожном введении изопротеренола начинается с дозы 30 мг/кг. Максимальный эффект развивается при дозе 80 мг/кг. Данные изменения нашли подтверждение в электрокардиографических и морфологических исследованиях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Казаченко А. А., Оковитый С. В., Куликов А. Н. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2008. — № 6 (71). — С. 16—19.
2. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / Под ред. акад. Д. С. Саркисова и проф. Ю. Л. Перова. — М., 1996.
3. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н. // Вестник Волгоградской медицинской академии. — 2006. — № 2 (18). — С. 55—58.
4. Петров В. И., Чепурина Н. Г., Кретов М. А., Толкачев Б. Е. // Вестник ВолгГМУ. — 2007. — № 4. — С. 31—35.
5. Петров В. И., Чепурина Н. Г., Шимановский Н. Л. // Казанский медицинский журнал. — 2010. — № 4 (91). — С. 472—476.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. — М.: «Медицина», 2005. — 832 с.
7. Сажин А. И., Зайцева М. А., Мелихова М. Е. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 6 (74). — С. 14—19.
8. Спасов А. А., Иежица И. Н., Тюренков И. Н. и др. // Вестник академии мед. наук. — 2006. — № 7. — С. 20—27.
9. Трахтенберг И. М., Сова В. О., Шефтель Р. Е., Онищенко Ф. А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). — М.: «Медицина», 1978. — 176 с.
10. Nakajima-Takenaka C., Zhang G-X., Obata K., et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 297. — P. 1736—1743.