

УДК 616.217 – 005.8 – 036.12 – 092.9

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС**Большов П.С., Чижмак А.О., Мульский С.В., Куликова С.Г.***ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: artemtrofimenko@mail.ru*

Одним из наиболее грозных заболеваний сердечно-сосудистой системы является инфаркт миокарда. Новым подходом в терапии инфаркта миокарда может стать стимуляция процессов органотипической репаративной регенерации, что требует проведения исследований, в том числе и на *in vivo* моделях инфаркта миокарда. В связи с этим, целью нашей работы является разработка модели инфаркта миокарда у крыс пригодной для хронического эксперимента. В результате проведенного исследования было показано, что модель инфаркта миокарда пригодная для хронического эксперимента в области исследования процессов органотипической регенерации миокарда должна быть максимально малоинвазивной, так как даже применение щадящей межреберной торакотомии сопряжено с формированием большого числа интраоперационных осложнений в основном связанных с дефектами операционной техники и герметизации грудной полости.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, крыса, хроническая модель, эксперимент**DEVELOPMENT MODELS MYOCARDIAL INFARCTION CHRONIC EXPERIMENTS IN RATS****Bolshov P.S., Chizhmak A.O., Mulskiy S.V., Kulikova S.G.***Kuban state medical university of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: artemtrofimenko@mail.ru*

One of the most terrible diseases of the cardiovascular system is myocardial infarction. A new approach in the treatment of myocardial infarction can be organotypic stimulation of reparative regeneration requires that research, including and *in vivo* models of myocardial infarction. In this context, the aim of our work is to develop a model of myocardial infarction in rats suitable for chronic experiment. As a result of the study, it was shown that the model of myocardial infarction suitable for chronic experiment in the study of processes organotypic myocardial regeneration should be as minimally invasive as even sparing use of intercostal thoracotomy is associated with the formation of a large number of intraoperative complications mainly related to the defects of the operating equipment and sealing thoracic cavity.

Keywords: myocardial infarction rat model of chronic experiment

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной инвалидизации и смертности в Российской Федерации. Одним из наиболее грозных проявлений патологии сердечно-сосудистой системы является инфаркт миокарда [2, 3]. Новым подходом в терапии инфаркта миокарда может стать стимуляция процессов органотипической репаративной регенерации, что требует проведения исследований, в том числе и на *in vivo* моделях инфаркта миокарда [1, 10].

Цель работы – разработка модели инфаркта миокарда у крыс пригодной для хронического эксперимента.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в лаборатории кафедры общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ. Эксперименты проведены на 10 белых нелинейных крысах средней массой – 280 ± 30 гр. Содержание животных и постановка экспериментов проводилась в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 года и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 года, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Все потенциально болезненные сопро-

вождались использованием золотил-ксилазинового наркоза по следующей схеме: золотил 0,3 мг в/м («Virbas» Франция), ксиланит 0,8 мг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов), атропина сульфат 0,1% раствор – 0,01 мл п/к из расчета на 100 гр. массы тела животного [7]. Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению роговичного рефлекса. Регистрацию электрокардиограмм у крыс проводили на электрокардиографе ЭК 1Т- 1/3- 07 «АКСИОН» в стандартных отведениях I, II, III (двухполюсные отведения от конечностей): I – левая и правая передние конечности, II – левая задняя и правая передняя конечности, III – левая задняя и левая передняя конечности) в положении на спине, с использованием игольчатых электродов помещаемых подкожно на конечности [6].

Операция проходила с помощью искусственной вентиляции легких через трахеостому с использованием аппарата «ВИТА-1» (СССР). Доступ к сердцу осуществлялся за счет межреберной торакотомии. Предварительно в связи с относительно высокой частотой декстрокардии у крыс проводили пальпаторное определение локализации верхушечного толчка. Торакотомия выполнялась в 6 межреберье. При ревизии плевральной полости вскрывался перикард, с помощью надавливания на грудную клетку сердце пролабирало в рану, с помощью ватных палочек осуществляли разворот сердца. Под левую венечную

артерию подведена игла атравмат (шелк 7/0), произведена перевязка артерии. Выполнялся прокол грудной клетки в 8 межреберье противоположной стороны, установлен плевральный дренаж. В дальнейшем проводилось послойное ушивание торакотомной раны непрерывными швами. С помощью шприца через дренаж аспирирован воздух из плевральной полости, после чего плевральный дренаж удален. П-образным швом ушита трахея. После удаления дыхательной трубки шов затянут, проведено послойное ушивание раны непрерывным швом. Проводилась послеоперационная антибиотикотерапия с использованием бициллина-5 из расчета 30 тыс. ЕД на 100 гр. веса тела животного. У крыс переживших создание модели проводилась эвтаназия на 14 сутки с забором сердца.

Сердце разрезалось по длиннику вдоль полостей, быстро промывалось в холодном растворе 0,9% натрия хлорида и подвергалось фиксации в 10% нейтральном забуференном фосфатами формалине. Выполнялась проводка образцов через изопропанол-минеральное масло, с последующей заливкой в парафин. В дальнейшем изготавливались парафиновые блоки, проводилась их нарезка на микротоме МПС-2 (СССР) на срезы толщиной 10 мкм. Проводилось монтирование срезов на предметные стекла с адгезивным покрытием. Микропрепараты окрашивались гематоксилином-эозином и по Маллори [4, 5, 8, 9]. Заключение под покровное стекло проводилось в пихтовый бальзам. Полученные микропрепараты фотографировали с помощью окулярной камеры «Levenhuk 230» (США) на микроскопе Микромед-6 (Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе причин смерти животных выяснено, что 4 крысы погибли интраоперационно ввиду повреждения крупных магистральных сосудов и кровотечения. У всех крыс начиная с момента перевязки левой венечной артерии определялись электрокардиографические признаки ишемии миокарда, в виде появления и подъема сегмента ST [4]. Причиной гибели 3-х крыс послужили дефекты установки трахеостомической трубки и ушивания трахеи. У двух крыс летальный исход развился на 1 и 3 сутки соответственно, при этом как клинически, так и секционно выявлена картина тяжелой сердечной недостаточности. При исследовании микропрепаратов сердца видна картина глыбчатого распада кардиомиоцитов с исчезновением поперечной исчерченности, ядра прокрашивались плохо данные явления могут быть объяснены процессами аутолиза, так как забор сердца у погибшего животного выполнялся после обнаружения трупа в клетке.

Только одна крыса нормально перенесла оперативное вмешательство по созданию модели инфаркта миокарда, ее эвтаназия с забором гистоматериала была проведена на 14 сутки от начала эксперимента. В миокарде при окрашивании четко выявляется зона

свежей соединительной ткани в области кровоснабжения левой венечной артерии.

Выводы

В результате проведенного исследования было показано, что модель инфаркта миокарда пригодная для хронического эксперимента в области исследования процессов органотипической регенерации миокарда должна быть максимально малоинвазивной, так как даже применение межреберной торакотомии сопряжено с формированием большого числа интраоперационных осложнений в основном связанных с дефектами операционной техники и герметизации грудной полости.

Список литературы

1. Галенко-Ярошевский А.П., Турова А.Ю., Городжая Г.Г. Влияние РУ-353 на содержание биогенных аминов, ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в миокарде и различных отделах головного мозга крыс // Биолетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – П. 2. – С. 58–62.
2. Джиджихия К.М. Лабораторный синтез экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс / К.М. Джиджихия, А.Х. Каде, С.А. Занин [и соавт.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – Ч. 3. – С. 461–465.
3. Джиджихия К.М. Получение модели крупноочагового инфаркта миокарда в остром эксперименте на крысах / Джиджихия К.М., Каде А.Х., Занин С.А., Самоследова Д.А., Джиджихия З.М. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–2. – С. 270–273.
4. Трофименко А.И. Влияние ТЭС-терапии на исход острого адреналинового повреждения сердца у крыс / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, В.П. Лебедев [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5 (140). – С. 174–180.
5. Трофименко А.И. Гистологическая картина миокарда при адреналиновом повреждении сердца у крыс / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, С.А. Занин [и соавт.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 7. – С. 135–138.
6. Трофименко А.И. Особенности электрокардиограммы у крыс с моделью церебральной ишемии, вызванной посредством коагуляции правой средней мозговой артерии // А.И. Трофименко, А.Х. Каде, В.П. Лебедев [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 175–179.
7. Трофименко А.И. Моделирование церебральной ишемии посредством коагуляции средней мозговой артерии у крыс / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, В.П. Лебедев [и соавт.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – Ч. 1. – С. 215–218.
8. Трофименко А.И. Влияние ТЭС-терапии и агонистов пурина-эргической стресс-лимитирующей системы на течение адреналиновой кардиомиопатии у крыс в эксперименте / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, С.А. Занин, Ю.В. Дынько // Вестник МУЗ ГБ № 2. – 2013. – № 5 (29); URL: <http://vestnik.kmlido.ru/pdf/13/05/02.pdf> (дата обращения: 03.11.2013).
9. Трофименко А.И. Гистологическая картина миокарда у крыс с моделью церебральной ишемии, вызванной коагуляцией правой средней мозговой артерии / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, С.А. Занин, Ю.В. Дынько // Вестник МУЗ ГБ № 2. – 2012. – № 5 (23); URL: <http://vestnik.kmlido.ru/pdf/12/05/02.pdf> (дата обращения: 08.10.2012).
10. Турова А.Ю., Кигурадзе М.И., Галенко-Ярошевский П.А., Каде А.Х., Уваров А.В., Татулашвили Д.Р., Сукоян Г.В. Состояние симпатико-адреналовой системы и соотношения нейрoактивных аминокислот в продолговатом мозге крыс под влиянием неселективных β-адреноблокаторов // Биолетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 5. – С. 525–527.