

**С.А. Постоялко, Т.Р. Гринпа**  
**КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА**  
**ТАРТРАТА И ТИМОХИНОНА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**  
**У КРЫС ВЫЗВАННОМ ФОТОТРОМБОЗОМ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Волчек*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**S.A. Pastayalka, T.R. Hryppa**  
**CARDIOPROTECTIVE EFFICACY OF METOPROLOL TARTRATE**  
**AND THYMOQUINONE IN PHOTOTHROMBOSIS INDUCED ACUTE**  
**MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS**

*Tutor: associate professor A.V. Vauchok*

*Department of Pharmacology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Посредством фототромбоза передней нисходящей коронарной артерии воспроизвели в эксперименте острый инфаркт миокарда у крыс, результат морфологически верифицирован и характеризуется хорошей воспроизводимостью. Метопролол в дозе 10 мг/кг предотвращает дистрофию кардиомиоцитов, либо существенно уменьшает площадь поражения при инфаркте. Кардиопротективная эффективность 10 мг/кг тимохинона не уступает метопрололу.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, фототромбоз, тимохинон, метопролол.

**Resume.** Acute myocardial infarction in rats was reproduced experimentally by photothrombosis of the anterior descending coronary artery; the result was morphologically verified and characterized by good reproducibility. Metoprolol at a dose of 10 mg/kg prevents cardiomyocyte dystrophy or significantly reduces the area of damage during infarction. The cardioprotective efficacy of 10 mg/kg thymoquinone is not inferior to metoprolol.

**Keywords:** myocardial infarction, photothrombosis, thymoquinone, metoprolol.

**Актуальность.** Моделирование острой ишемии миокарда у лабораторных животных долгое время используется в экспериментальной медицине для изучения патогенеза инфаркта миокарда и его последствий, а также для оценки эффективности лекарственных средств, используемых в терапии ишемической болезни сердца [1]. На данный момент, самым распространенным способом индукции инфаркта миокарда у крыс является лигирование одной из коронарных артерий с последующим снятием лигатуры и восстановлением кровотока [2]. Существенным недостатком данного метода является отсутствие в патогенезе процесса собственно образования тромба с последующей естественной реканализации сосуда и резорбции тромба, что не позволяет оценить влияние изучаемого лекарственного средства на гемостаз и тромболизис. По этой причине остается актуальной разработка других экспериментальных моделей острой ишемии миокарда, которые будут в большей степени соответствовать естественному течению инфаркта, с их последующим применением в экспериментальной фармакологии при изучении потенциальных кардиопротекторов. В настоящем исследовании используя оригинальный метод индукции инфаркта миокарда, основанный на фотохимической реакции между светочувствительным красителем бенгальским розовым и светом в присутствии

молекулярного кислорода [3], определяли противоишемическую эффективность однократного профилактического назначения тимохинона в сравнении с эталонным кардиопротектором метопролола тартратом [4]. Тимохинон – перспективный универсальный антигипоксанта, повышает выживаемость ткани мозга при остром ишемическом инсульте у крыс [5], увеличивает время жизни мышей при респираторной гипоксии [6], на некоторых моделях острого инфаркта миокарда крыс уменьшает площадь некроза [7].

**Цель:** оценить противоишемическую эффективность однократного профилактического назначения тимохинона и метопролола тартрата при остром инфаркте миокарда у крыс вызванном фототромбозом.

**Задачи:**

1. Воспроизвести в эксперименте острый инфаркт миокарда у крыс посредством фототромбоза передней нисходящей коронарной артерии.

2. Определить кардиопротекторную эффективность однократного профилактического назначения тимохинона и метопролола тартрата на этой модели.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на 24 самцах крыс линии Wistar массой 320-380 г. Перед началом операции крысу, введенную в наркоз при помощи ингаляционного анестетика севофлурана, фиксировали на операционном столике. Грудь животного выбривали и дезинфицировали 70% раствором этанола. После этого остроконечными ножницами по передней срединной линии в проекции четвертого межреберья выполняли разрез длиной 3 сантиметра. Для большего удобства кожные лоскуты фиксировали на лигатуры. Раздвигающими движениями ножниц тупо расслаивали мышцы в 4 межреберье. В случае остановки дыхания проводили ручную вентиляцию легких. С помощью микроретракторов операционную область расширяли на 1,5-2 см, что обеспечивало хороший визуальный контроль за сердцем. Животным в хвостовую вену вводили раствор бенгальского розового в дозе 25 мг/кг, который под влиянием излучения инициирует тромбоз [5]. После этого на переднюю нисходящую коронарную артерию на протяжении 3 минут направляли перпендикулярно луч твердотельного лазера с диодной накачкой мощностью ~75 мВт, длиной волны 532 нм и диаметром 3 мм. Затем грудную клетку и кожу послойно ушивали простыми узловыми швами. После завершения операции раневую поверхность обрабатывали раствором бриллиантового зеленого. Ребра при этом оставались неповрежденными. Продолжительность операции составляла не более 10 минут. Прооперированные крысы приходили в сознание в среднем через 3 минуты после окончания операции. Подопытные животные были поделены на 4 группы, по 6 животных в каждой. Крысам из первой группы до индукции инфаркта однократно внутрибрюшинно вводили метопролола тартрат в виде суспензии в дозе 10 мг/кг. Животные второй группы в тех же условиях получали тимохинон в дозе 10 мг/кг. Крысам третьей группы внутрибрюшинно вводили изотонический раствор хлорида натрия. Животным из четвертой группы («ложнооперированным») вместо бенгальского розового назначали изотонический раствор натрия хлорида, тромбоз коронарной артерии у них не развивался. На 3 сутки крыс подвергали эвтаназии летальной дозой севофлурана и забирали у них сердца. После извлечения сердце фиксировали в 10 % растворе формальдегида,

обезвоживали, заключали в парафиновые блоки, приготавливали срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином. Микрофотосъемку препаратов на увеличении  $\times 200$  выполняли при помощи светового микроскопа с цифровой камерой Leica DFC420c.

**Результаты и их обсуждение.** Микроскопическое исследование миокарда ложнооперированных крыс показало кардиомиоциты без признаков инфаркта с равномерно и интенсивно окрашенными ядрами и сохраненной поперечнополосатой исчерченностью. У животных, получавших перед индукцией фототромбоза плацебо (раствор хлорида натрия), наблюдались все признаки обширного инфаркта миокарда: множество крупных зон круглоклеточной инфильтрации, нарушенная поперечнополосатая исчерченность, фрагментация ядер. В группе, которой назначали эталонный кардиопротектор метопролола тартрат в дозе 10 мг/кг, обнаруживали гиперемию, диффузную межуточную клеточную инфильтрацию, очаговую фрагментацию кардиомиоцитов, у одной из крыс выявили небольшие очаги некроза и межуточный миокардит. У крыс, профилактически получавших перед операцией 10 мг/кг тимохинона, обнаруживали участки очаговой круглоклеточной, либо диффузной инфильтрации миокарда без признаков инфаркта.

#### **Выводы:**

1. Посредством фототромбоза передней нисходящей коронарной артерии воспроизвели в эксперименте острый инфаркт миокарда у крыс, результат морфологически верифицирован и характеризуется хорошей воспроизводимостью.

2. Метопролола тартрат при однократном внутрибрюшинном профилактическом введении в дозе 10 мг/кг обладает выраженной кардиопротективной эффективностью на модели коронарного фототромбоза, предотвращая необратимые дистрофические изменения кардиомиоцитов, либо существенно уменьшая их площадь.

3. Тимохинон при однократном внутрибрюшинном профилактическом введении в дозе 10 мг/кг обладает не уступающей метопролола тартрату кардиопротективной эффективностью при коронарном фототромбозе, предотвращая необратимые дистрофические изменения кардиомиоцитов.

#### **Литература**

1. Rat models of myocardial infarction / R. Bhindi, P.K. Witting, A.C. McMahon et al. // Pathogenetic insights and clinical relevance. Thrombosis and haemostasis vol. 96,5, 2006. – 602.
2. Murine left anterior descending coronary artery ligation: an improved and simplified model for myocardial infarction / C. Reichert, B. Colantuono, I. McCormack et al. // Journal of visualized experiments, 2017. – 122.
3. Boquillon, [M. Photochemically induced, graded cerebral infarction in the mouse by laser irradiation evolution of brain edema / M. Boquillon, J.P. Boquillon, J. Bralet // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. – 1992. – Vol. 27. – P. 1-6.
4. Metoprolol protects against myocardial infarction by inhibiting miR-1 expression in rats / W. Qin, L. Zhang, Z. Li et al. / The Journal of pharmacy and pharmacology vol. 72,1, 2020. – 76-83.
5. Влияние мемантина и тимохинона на острейший период ишемического инсульта у крыс / В. А. Струневский, Т. А. Шишкина, О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // Научный медицинский вестник Югры. – 2024. – Т. 40, № 2. – С. 184-186.
6. Рашкевич О.С., Волчек А.В. Антигипоксический эффект комбинации бемитила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2024;21(4):345-352.

7. Thymoquinone attenuates isoproterenol-induced myocardial infarction by inhibiting cytochrome C and matrix metalloproteinase-9 expression / M. Medhet, W.M. El-Bakly, A.M. Badr et al. // Clinical and experimental pharmacology & physiology vol. 49,3, 2022. – 391-405.