

С.А. Постоялко, Т.Р. Гриппа
МОДЕЛИРОВАНИЕ ИШЕМИИ МИОКАРДА У КРЫС ФОТОТРОМБОЗОМ
Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Волчек

Кафедра фармакологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.A. Pastayalka, T.R. Grippa
**MODELING OF ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY USING
PHOTOTHROMBOSIS IN RATS**

Tutor: associate professor A.U. Vauchok
Department of Pharmacology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Была разработана новая экспериментальная модель инфаркта миокарда посредством облучения полупроводниковым лазером передней нисходящей венечной артерии сенсibilизированных бенгальским розовым крыс.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, экспериментальная модель, фототромбоз.

Resume. A new technique of inducing myocardial infarction was developed, involving the semiconductor laser light exposure on the anterior descending coronary artery of rats sensitized with rose bengal.

Keywords: myocardial infarction, experimental model, photothrombosis.

Актуальность. В экспериментальной медицине и фармакологии широко применяют моделирование ишемического повреждения миокарда лабораторных животных. Наиболее распространенным методом индукции инфаркта миокарда (ИМ) у крыс является перевязывание венечной артерии с последующим снятием лигатуры и реперфузией [1]. Эта модель вполне применима для исследования в эксперименте различных аспектов патогенеза ИМ и последующих процессов адаптации. В фармакологии при ишемии-реперфузии миокарда у крыс изучают кардиопротекторное действие потенциальных лекарственных средств. Существенным недостатком экспериментальной модели ишемии миокарда посредством наложения лигатуры с последующей реперфузией является исключение из патогенеза естественной реканализации сосуда и резорбции тромба, что не позволяет оценить влияние изучаемого лекарственного средства на гемостаз и тромболизис в комплексе с устойчивостью миокарда к гипоксии. По этой причине остается актуальной разработка других экспериментальных моделей ИМ в большей мере соответствующих естественному течению этого патологического процесса. В качестве примера решения проблемы воспроизведения в эксперименте острого нарушения кровоснабжения органа с последующим развитием ишемии можно привести метод фототромбоза церебральных сосудов у крыс при моделировании инсульта головного мозга [3]. При этом после однократного воздействия пучком света на сосуд сенсibilизированного животного формируется тромб, который в дальнейшем под влиянием эндогенных факторов подвергается лизису, происходит реперфузия. Эта последовательность событий лучшим образом соответствует патогенезу острого нарушения перфузии тканей вследствие тромбоза и позволяет

оценить совокупное влияние различных компонентов: чувствительности ткани к нарушениям перфузии, баланса системы гемостаза и тромболизиса и др. В настоящем исследовании была предпринята попытка моделирования ИМ у крыс фототромбозом передней нисходящей коронарной артерии.

Цель: разработать модель острого инфаркта миокарда у крыс вызванного фототромбозом коронарной артерии, количественно оценить размер некротизированной ткани.

Задачи:

1. Вызвать тромбоз передней нисходящей венечной артерии посредством воздействия излучения лазера на сосуд сенсibilизированных бенгальским розовым крыс.

2. Количественно определить размеры некроза миокарда крыс, перенесших инфаркт.

Материалы и методы. Исследование проведено на 18 самцах крыс линии Wistar массой 320-380 г. Ишемическое повреждение миокарда вызывали фотоиндуцированным тромбозом передней нисходящей коронарной артерии. Для этого наркотизированных севофлураном крыс фиксировали, после подготовки операционного поля рассекали кожу вдоль грудины. Подкожные ткани отделяли от мышц, раздвигающими движениями ножниц разъединяли 4 и 5 ребра, микроретракторами раскрывали операционную область на 1,5-2 см. Придерживая сердце легким надавливанием на грудную клетку, на переднюю нисходящую коронарную артерию на протяжении 3 минут направляли луч диаметром 3 мм полупроводникового лазера $\lambda 532$ нм мощностью ~ 75 мВт. Предварительно в вену хвоста животным вводили раствор бенгальского розового в дозе 25 мг/кг, который инициирует тромбообразование в облучаемых лазером тканях. Тромбоз венечной артерии визуально наблюдали на 2-й минуте облучения лазером сосуда. После манипуляции убирали воздух из грудной клетки, послойно ушивали грудную клетку и кожу. Продолжительность операции составляла не более 5 минут. Животные были разбиты на 3 группы. Первая группа получала плацебо внутрибрюшинно и бенгальский розовый внутривенно. Второй группе в качестве эталонного кардиопротективного средства за 45 минут до индукции инфаркта однократно назначали метопролола тартрат в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно. Третью группу составили ложноперированные животные, которым вместо бенгальского розового вводили раствор хлорида натрия. Через 24 часа крыс забивали летальной дозой севофлурана, извлекали сердце, рассекали его на сегменты толщиной 2 мм начиная от верхушки и в течение 30 минут окрашивали в 0,5% растворе нитросинего тетразолия (НСТ). Жизнеспособная ткань, содержащая лактатдегидрогеназу, превращала бесцветный НСТ в формазан фиолетового цвета. Нежизнеспособные участки миокарда оставались неокрашенными. В дальнейшем в стандартных условиях делали макрофотографии срезов, полученные цифровые изображения использовали для определения площади «живой» (НСТ+) и некротизированной (НСТ-) ткани нижней поверхности каждого сегмента сердца [4].

Результаты и их обсуждение. К полученным цифровым изображениям препаратов миокарда применяли метод компьютерной морфометрии [4]. Для этого на первом этапе создавали индексированную палитру, включающую цвета, соответствующие следующим состояниям миокарда: НСТ- (зона ишемии) и НСТ+ (зона интактного кровоснабжения). Нативные изображения трех последовательных окрашенных срезов миокарда и индексированные изображения препаратов приведены на рисунке 1.

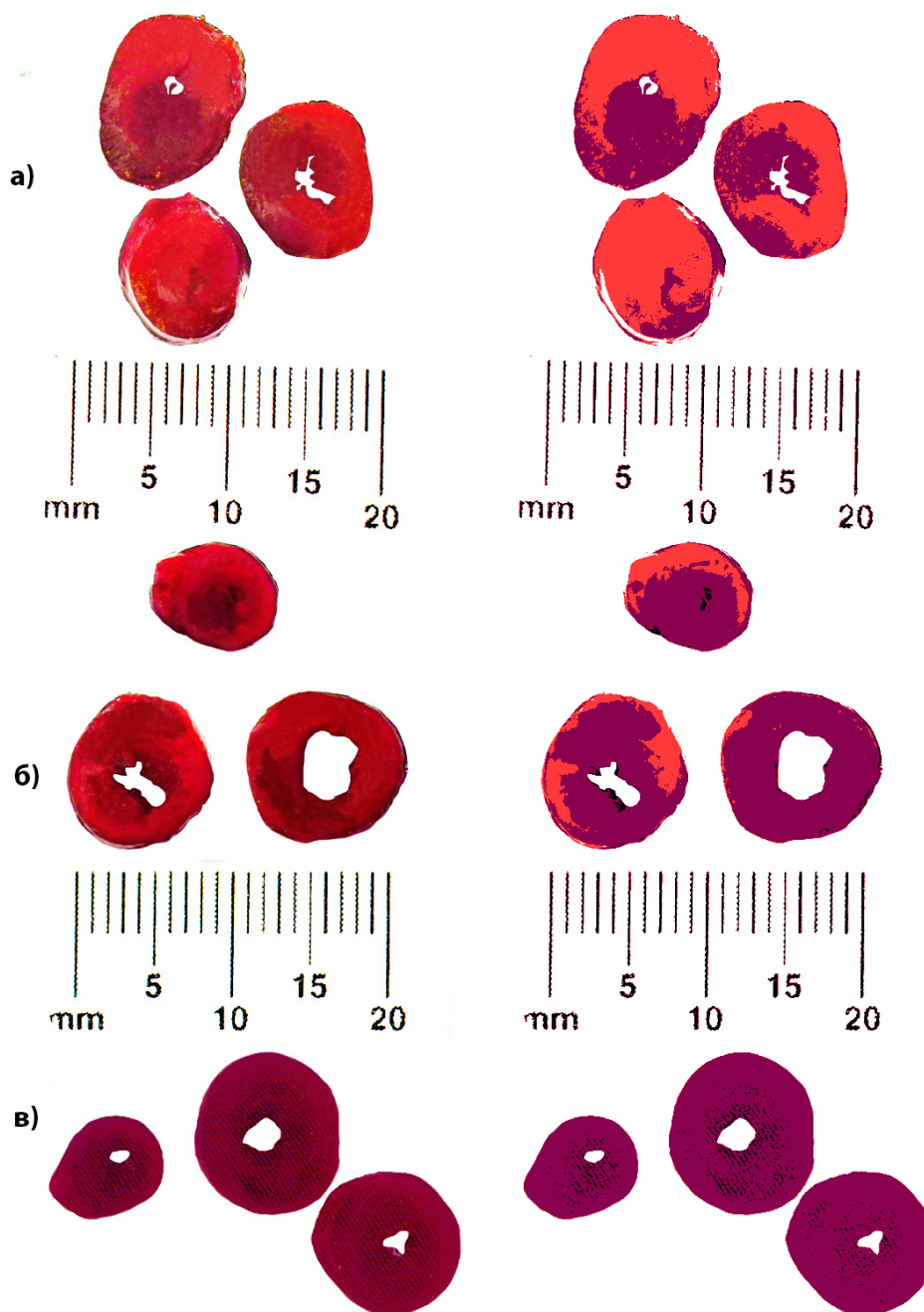


Рис. 1 – Нативные изображения окрашенных срезов миокарда крыс (слева) и индексированные изображения этих же препаратов (справа)

Группы: а – инфаркт миокарда + плацебо; б – инфаркт миокарда + метопролола тартрат 10 мг/кг однократно внутривентрикулярно; в – ложнооперированные животные

Как видно из рисунка 1, индуцированный лазером тромбоз передней нисходящей коронарной артерии приводил к резкому снижению количества жизнеспособного миокарда по критерию НСТ+. Предварительное введение метопролола тартрата, обладающего доказанным кардиозащитным эффектом [2], ослабляло повреждающее действие ишемии, о чем свидетельствуют значимые изменения размеров НСТ+ и НСТ- зон миокарда. Таким образом, использованная методика позволяет как воспроизвести острый инфаркт миокарда у крыс, так и выявить кардиозащитный эффект метопролола тартрата.

Выводы:

1. Посредством фототромбоза передней нисходящей коронарной артерии удалось воспроизвести острый инфаркт миокарда у крыс.

2. Применение данной модели в экспериментальной фармакологии позволит одновременно оценить комплекс эффектов потенциальных лекарственных средств: их влияние на гемостаз и тромболизис, антиишемическое и кардиопротекторное действие.

Литература

1. Li Q., Morrison M. S., Lim H. W. Using a cardiac anchor to refine myocardial infarction surgery in the rat // *Lab animal*. – 2010. – Т. 39. – №. 10. – С. 313-317.
2. Qin W. et al. Metoprolol protects against myocardial infarction by inhibiting miR-1 expression in rats // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2020. – Т. 72. – №. 1. – С. 76-83.
3. Yanlin Wang-Fischer. *Manual of Stroke Models in Rats* // CRC Press. – 2008. – P. 139.
4. Волчек А.В., Жданов А.А. Использование графического редактора Adobe Photoshop для градуальной оценки фармакологических эффектов // *Труды молодых ученых 2004: Сб. науч. работ*. – Минск: БГМУ, 2004. – С. 10 – 13.