

УДК 616-005.8:611.08:569.238

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-72-74

Экспериментальное моделирование инфаркта миокарда у старых крыс

В.А. Невзорова¹, В.М. Черток¹, Т.А. Бродская^{1,2}, Р.В. Рощенко³, Н.Г. Плехова¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; ³ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Представлены результаты моделирования острого инфаркта миокарда на 20 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 24 месяцев. Ишемическое воздействие осуществляется местным введением в толщу миокарда 1,5% склерозирующего препарата этоксисклерол (0,25 мл) под общей анестезией с использованием атравматической иглы с силиконовым покрытием. Предлагаемая модель позволяет при минимальных трудозатратах, инвазивности вмешательства, низкой смертности, частоте осложнений и отсутствии системного действия фармакологических препаратов сформировать инфаркт миокарда у экспериментальных животных.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; экспериментальное моделирование

Поступила в редакцию 24.02.2022. Получена после доработки 23.03.2022. Принята к печати 05.04.2022

Для цитирования: Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Рощенко Р.В., Плехова Н.Г. Экспериментальное моделирование инфаркта миокарда у старых крыс. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022; 2:72–74. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-72-74

Для корреспонденции: Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-1107-4561; e-mail: chertokv@mail.ru

Experimental modeling of myocardial infarction in old rats

V.A. Nevzorova¹, V.M. Chertok¹, T.A. Brodskaya^{1,2}, R.V. Roshchenko^{1,3}, N.G. Plekhova¹, A.E. Bagirova³

¹ Pacific State Medical University, Russian Federation; ² Far Eastern Federal University, Russian Federation;

³ Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Russian Federation

The results of modeling acute myocardial infarction on 20 male Wistar rats aged 24 months are presented. Ischemic effect is carried out by local injection of 1.5% sclerosant ethoxysclerol (0.25 ml) into the thickness of the myocardium under general anesthesia using non-traumatic needle with silicone coating, which allows to simulate acute myocardial infarction with minimal invasive effect on the animal's body, minimal trauma, little duration of intervention, low mortality, frequency of complications and absence of systemic action of drugs.

Keywords: acute myocardial infarction; experimental modeling

Received 24 February 2022; Revised 23 March 2022; Accepted 05 April 2022

For citation: Nevzorova V.A., Chertok V.M., Brodskaya T.A., Roshchenko R.V., Plekhova N.G. Experimental modeling of myocardial infarction in old rats. *Pacific Medical Journal*. 2022;2:72–74. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-72-74

Corresponding author: Victor M. Chertok, MD, PhD, professor, Head of the Department of Human Anatomy, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1107-4561; e-mail: chertokv@mail.ru

Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) долгие годы сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1,2,3]. ИМ нередко становится основной причиной развития ряда сопутствующих заболеваний (хроническая ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушения ритма и т.д.), которые значительно снижают качество и продолжительность жизни у людей активного возраста [4,5,6].

Экспериментальное моделирование ИМ на лабораторных животных вносит заметный вклад в разработку новых методов его диагностики и лечения. Однако большинство методик для воспроизведения ИМ, применяемых в настоящее время, имеют ряд недостатков: необходимость использования редкого и дорогостоящего оборудования, значительная продолжительность (до 15–20 минут) манипуляций

в условиях общей анестезии, увеличивающая частоту побочных реакций и осложнений, что приводит к высокой смертности крыс особенно зрелого возраста [7, 8]. Но, главное, ни одна из предлагаемых методик не позволяет получить устойчивые, повторяющиеся результаты, достоверность которых была бы подтверждена морфологическими исследованиями.

Цель данной работы состояла в разработке методики ИМ у старых крыс, при которой получение устойчивых очагов некроза в миокарде сочеталось бы с минимальной травматичностью манипуляций, проводимых в эксперименте, и послеоперационной смертностью животных.

Экспериментальные исследования были выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Дизайн исследования планировался в соответствии



Рис. Сердце крысы через 24 часа после введения этоксисклолола. Стрелкой показаны зоны очагового поражения миокарда; а – макропрепарат, б – микропрепарат острого повреждения миокарда, окраска ГОФП методом по Lie, ув.:x250.

с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708-н от 23.08.2010) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). При содержании животных и выведении их из эксперимента руководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999 г.). Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол №5 от 17.01.2022).

Исследование выполнено на двух группах – контрольной (n=5) и экспериментальной (n=20) – 24-месячных белых крыс-самцов линии Вистар массой 280-320 г. Каждое животное помещали в индукционную камеру, в которой проводилась ингаляция паров севорана (Asika Queenborough LTD, Великобритания) до утраты двигательной активности и реакции на болевой раздражитель, после чего крыс фиксировали на манипуляционном стенде. В асептических условиях проводили разрез кожи грудной клетки размером около 2 см, разводили грудные мышцы до появления реберных дуг и межреберных мышц. Затем животным экспериментальной группы проводили пальпацию верхушечного толчка сердца и через межреберный промежуток в толщу миокарда передней стенки органа вводили 0,25 мл 1,5% сосудистого склерозирующего препарата этоксисклолола (Kreissler Chemische Fabrik, Германия). Введение препарата осуществляли атравматичной иглой с тройным покрытием силиконом (30G SF Medical Products GMBH, Германия) по оригинальной методике [9]. Тройное покрытие силиконом позволяет игле входить в ткань в максимально щадящем режиме без ее разрушения. Крысам контрольной группы этоксисклолол не вводили. После ушивания кожи, шов обрабатывали хлоргексидином.

Время проведения опыта не превышало 3-5 мин. Через 10 мин после ингаляции паров севорана у животного восстанавливались сознание и двигательная активность. Через 24 часа животных забивали декапитацией.

Сердце извлекали, проводили макроскопическое изучение наружного и внутреннего строения, а затем помещали в забуференный 10% раствор формалина для дальнейшего микроскопического исследования.

У контрольных животных при макро- и микроскопическом исследовании сердца не установлено изменений его структуры. В экспериментальной группе в течение 24 часов после моделирования ИМ погибли 2 крысы. У выживших животных на передне-боковой поверхности сердца наблюдались небольшие очаги темно-бордового цвета ишемического повреждения миокарда, хорошо отличимые от красновато-серого матрикса неизменной ткани (рис. а).

На микропрепаратах при окраске срезов «фуксиноррагическим методом» (ГОФП-метод: гематоксилин – основной фуксин – пикриновая кислота) по Lie [10], определяются многочисленные сливающиеся очаги слабой и умеренной фуксинофилии цитоплазмы кардиомиоцитов на бледно-зеленом фоне интактного миокарда (рис. б).

ГОФП – надежный и неприхотливый метод для объективной оценки ишемизированных участков миокарда как коронарного, так и некоронарного генеза. Особую ценность ГОФП представляет для ранней диагностики ИМ [10, 11]. В пораженных кардиомиоцитах фуксинофильный субстрат появляется вначале вблизи ядра, затем распространяется по всей цитоплазме, захватывая все большую часть мышечного волокна.

Таким образом, рекомендуемый нами метод позволяет моделировать острый инфаркт миокарда при щадящем инвазивном воздействии на организм животного, минимальных сроках проведения манипуляций, отсутствии системного действия фармакологических веществ и продолжительного наркоза, что в совокупности обеспечивает относительно низкую смертность животных (не более 10%). И это при том, что для моделирования ИМ мы использовали 24-месячных крыс (сопоставимо с продолжительностью жизни человека около 70 лет), большинство из которых

успешно перенесли операцию. В ряде случаев для сокращения смертности крыс, особенно в послеоперационном периоде, исследователи используют молодых животных, обладающих большими адаптационными возможностями [8, 12]. Хотя в реальной практике, как известно, острые коронарные явления, осложненные инфарктом миокарда, встречаются чаще у лиц пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Информация об участии авторов:

Концепция и дизайн исследования – РВР, ВАН, ВМЧ

Сбор и обработка материала – РВР, НГП

Написание текста – ВМЧ, ТАБ, ВАН

Редактирование – ВМЧ, ВАН

Литература / References

1. Бунова С.С. Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014; 40(6) : 3–12. [Bunova S.S. Usacheva E.V., Zamakhina O.V. Dynamics of the incidence of myocardial infarction in the regions of the Russian Federation over an 11-year period (2002-2012). *Social aspects of public health*. 2014; 40(6) : 3–12 (In Russ.)].
2. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социальноэкономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3):286–299. [Saigitov R.T., Chulok A.A. Cardiovascular diseases in the context of socioeconomic priorities of Russia's long-term development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3):286–299 (In Russ.)].
3. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на популяционном уровне. *СМЖ*. 2015; 2:125–130. [Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N. WHO program «Register of acute myocardial infarction» opportunities and prospects in the study and prediction of outcomes of socially significant pathologies at the population level. *SMJ*. 2015; 2:125–130 (In Russ.)].
4. Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программа Всемирной Организации Здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда» как аудит оценки здоровья населения. *Вестник НГУЭУ*. 2015; 4: 200–222. [Gafarov V.V., Gafarova A.V. The program of the World Health Organization «Register of acute myocardial infarction» as an audit of public health assessment. *Herald of NGUEU*. 2015; 4: 200–222 (In Russ.)].
5. Benjamin, E.J., Blaha M.J., Chiuve S. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (10) : 146–603.
6. Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28 (5):1328–1428.
7. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские Технологии: Оценка и Выбор*. 2012; 4(10):10–24. [Andreeva N.S., Rebrova O.Yu., Zorini N.A. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. *Medical Technologies: Assessment and Selection*. 2012; 4(10):10–24 (In Russ.)].
8. Большов П.С., Чижмак А.О., Мульский С.В., Куликова С.Г. Разработка модели инфаркта миокарда в хроническом эксперименте у крыс, *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 5–1: 532–538. [Bolshov P.S., Chizhmak A.O., Mulsky S.V., Kulikova S.G. Development of a model of myocardial infarction in a chronic experiment in rats, *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; 5–1: 532–538 (In Russ.)].
9. Рощенко П.В., Кокарев Е.А., Невзорова В.А., Черток В.М., Плехова Н.Г., Бродская Т.А. Способ моделирования острого инфаркта миокарда у животных. Патент на изобретение 2750354 C1 (28.06.2021). [Roschenko R.V., Kokarev E.A., Nevzorova V.A., Chertok V.M., Plekhova N.G., Brodskaya T.A. Method of modeling acute myocardial infarction in animals. Patent for invention 2750354 C1 (06/28/2021) (In Russ.)].
10. Гушин Я.А. Применение дополнительных гистологических методов окраски в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-07> [Gushchin Ya.A. Application of additional histological staining methods in preclinical studies. *Laboratory animals for scientific research*. 2019; 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-07> (In Russ.)].
11. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. СПб.: СпецЛит. 2010: 95. [Korzhevskii D.E., Gilyarov A.V. Osnovy gistologicheskoi tekhniki. SPB, SpetsLit. 2010: 95 (In Russ.)].
12. Ye Jian, Yang Luoia, Sethi R, Copps J, Ramjiawan B, Summers R, Deslauriers R. A new technique of coronary artery ligation: Experimental myocardial infarction in rats in vivo with reduced mortality. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1997; 176:227–233