

Изобретение относится к области экспериментальной физиологии и терапии, и может найти применение при изучении структурных и метаболических закономерностей развития ишемических и некротических процессов в сердце, а также при скрининге новых сердечно-сосудистых лекарственных средств, природных и преформированных физических факторов.

Наиболее близким к заявляемому способу моделирования, принятым за прототип, является способ моделирования инфаркто-подобного некроза миокарда, заключающийся в подкожном введении животному изадрина в дозе 30 мг/кг, двукратно через день [1].

Недостатком способа-прототипа является то, что не воспроизводятся в полном объеме специфические патоморфологические, биохимические и иммунологические изменения, свойственные глубокому некротическому поражению сердца (миолиз, волнистая контрактура, гнезда грануляционной ткани, стойкий энергодифицит, повышенный уровень кардиальных антител и др.) в качестве следствия этого - ведущий патологический процесс постнекротического периода - диффузный кардиосклероз - не развивается. Важно отметить, что при воспроизведении данной модели по указанной схеме некротизированные мышечные клетки исчезают уже на 3-5-ый дни, в ряде случаев не удается выявить антитела к сердечной мышце, что объясняется малой величиной некротической области и сохранностью интерстициальных соединительнотканых клеток. Кроме того, данная модель далеко не полностью соответствует реальным условиям возникновения некрозов, включая инфаркт миокарда у человека, т.к. они чаще происходят на фоне постепенного повреждения структуры и функции сердца, связанного с развитием ишемической болезни или с кардиотоксическим действием различных веществ, что в итоге приводит к снижению компенсаторных, адаптационных и регенераторных возможностей сердца. Воспроизведение же некроза миокарда в условиях эксперимента проводится на здоровых животных с высокими компенсаторно-адаптационными возможностями сердца и организма в целом. Этим и объясняется отсутствие ряда признаков глубокого некротического поражения миокарда или их слабая выраженность при моделировании патологии по способу прототипа.

В основу изобретения поставлена задача создания способа моделирования некроза миокарда, в котором за счет воспроизведения в полном объеме специфических патоморфологических, биохимических и иммунологических изменений, свойственных глубокому некротическому поражению сердца обеспечивается приближение модели патологии к клиническому течению и за счет этого открывается возможность более глубокого изучения структурных и метаболических закономерностей развития ишемических и некротических процессов в сердце. Кроме этого модель может быть использована при скрининге новых сердечно-сосудистых лекарственных средств, природных и преформированных физических факторов.

Поставленная задача решается тем, что в способе моделирования некроза миокарда путем подкожного введения экспериментальным животным изадрина, согласно изобретению вначале вводят витамин Д<sub>3</sub> в дозе 800 тыс. МЕ/кг массы внутримышечно в течение пяти дней, а через 24, 30 и 48 часов после этого вводят изадрин в дозе 30 мг/кг массы.

Доказательством причинно-следственной связи между совокупностью Существенных признаков заявляемого изобретения и достигаемым техническим результатом служит следующее:

- Введение витамина Д<sub>3</sub> в дозе 800 тыс. МЕ/кг массы внутримышечно приводит к поражению эндотелия сосудов сердца и обеспечивает точечные поражения паренхимы миокарда;

- Введение витамина Д<sub>3</sub> в течение 5-ти дней приводит к более глубокому и стойкому поражению сосудов и паренхимы, что доказано нами экспериментально;

- Введение изадрина в дозе 30 мг/кг массы через 24, 30 и 48 часов после витамина Д<sub>3</sub> обуславливает увеличение и расширение площади некроза, без развития эффекта привыкания к яду (изадрину);

- Предложенная совокупность признаков способа и последовательность их выполнения обеспечивает развитие специфических морфологических, биохимических и иммунологических изменений свойственных клиническому течению некротического процесса.

Пример конкретного выполнения способа моделирования.

Крысам линии Вистар (16 штук) массой 180-200 г в течение пяти дней внутримышечно вводили витамин Д<sub>3</sub> в дозе 800 тыс. МЕ/кг массы животного, а затем после инъекции витамина Д<sub>3</sub> через 24, 30, 48 часов вводили подкожно изадрин в дозе 30 мг/кг массы.

По внешним признакам не отмечено особых изменений: крысы чистые, относительно бодрые, несколько снижен аппетит.

На второй день моделирования у животных обнаружены сливные обширные некрозы, расположенные в субэндокардиальной и интрамуральной области желудочков, перегородке и верхушке сердца. По периферии зон поражения - некроз с полосами пересосащения, переходящий в миолиз. Стенки мелких артерий некробиотически изменены.

На четвертые сутки в зонах поражения преобладали процессы резорбции некротических масс, множественные очаги пролиферации соединительнотканых элементов.

На шестой день обнаружены выраженные гранулемы. Формирование рубчиков завершилось к 30-му дню. В прилегающей к рубчикам ткани миокарда - мелкоочаговый диффузный кардиосклероз.

Морфологический, биохимический и иммунологический анализы подтверждают наличие ярко выраженных некрозов с исходом в кардиосклероз, приближающихся к клиническому течению (см. табл. 1).

Таким образом, из приведенных экспериментальных исследований следует, что применение витамина Д<sub>3</sub> повышает чувствительность миокарда к кардионекротическому действию изадрина, что в итоге приводит к образованию обширных и глубоких некрозов. Весь процесс завершается рубцовым заживлением нескольких участков некроза и развитием диффузного кардиосклероза. При использовании предлагаемой модели удается воспроизвести близкое к клинической картине некротическое (инфаркто-подобное) поражение сердца с исходом в кардиосклероз. Это подтверждается следующими данными:

1. Морфологический анализ препаратов сердца доказывает развитие обширных суб-эндокардиальных и интрамуральных некрозов с медленным процессом заживления.

2. Анализ биохимических показателей доказывает возникновение и развитие патологического процесса в

условиях выраженного дефицита энергии, проявляющегося в острой фазе высокой гиперферментемией сыворотки крови.

3. Анализ уровня кардиальных антител доказывает наличие выраженных деструктивных изменений антигенной структуры белков в очаге некроза, ведущих к развитию аутоагрессии.

**Динамика биохимических и иммунологических показателей по дням воспроизведения модели**

Показатели	До моделирования	Дни после воспроизведения модели					
		1	2	7	14	21	30
АТФ, мкмоль/г	5,9	2,0	2,7	3,6	3,0	2,9	3,8
КФК, мкмоль/мин/л	20,1	85,0	32,3	19,2	–	–	–
АсАТ, мкмоль/мин.л	14,2	47,1	54,2	13,0	–	–	–
ЛДГ, мкмоль/мин.л	83,6	146,1	194,2	72,2	–	–	–
Кардиальные антитела, усл. ед.	0	–	–	120,0	60,0	160,0	40,0