



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 3373

(13) U

(51) 7 A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

1

2

(21) 2004020756

(22) 03.02.2004

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Швиренко Ігор Разикович, Сокрут Валерій Миколайович, Попов Вадим Михайлович, Сироїд Дмитро Васильович

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб моделювання інфаркту міокарда, що включає перев'язку гілки коронарної артерії серця у експериментальних тварин і введення пірогеналу, який відрізняється тим, що додатково вводять кверцетин в дозі 10-20 мг/кг маси тіла щодня протягом перших 5 діб інфаркту міокарда.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до експериментальної кардіології, і може бути застосований для моделювання і корекції течії інфаркту міокарда (ІМ) в експерименті, рекомендується до використання в науково-дослідних установах і експериментальних лабораторіях медичних ВУЗів, які розробляють питання патогенезу і оптимізації загоєння ІМ.

Відомий спосіб моделювання ІМ, вибраний нами за прототип [1], в якому ІМ відтворюють шляхом перев'язки гілки коронарної артерії серця у експериментальної тварини. По способу-прототипу тварині за 1-5 діб до операції і протягом 1-10 діб після неї вводили внутрішньом'язово пірогенал.

Даний спосіб дозволяє відтворити модель ускладненого ІМ, який характеризується гіперреактивною течією з прискоренням фази деструкції і резорбції некротизованих кардіоміоцитів (ранній пік креатинфосфокінази (КФК) на 15-18 годин ІМ) за рахунок активації пулу гранулоцитів. Останні через механізми хемотаксису, зокрема підвищений вміст лейкотриєна В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>), надходять в зону інфаркта (ЗІ) і беруть участь в деструкції міокарда [2], вивільнюючи лізосомальні ферменти і вільні кисневі радикали (прооксидантна дія), що служить однією з причин поширення зони запалення і вторинної альтерації [3]. Основним недоліком способу являється невисока відтворюваність, що пов'язано із загибеллю експериментальних тварин в гострому періоді ІМ (до 5 діб) і неможливості корекції течії захворювання. Все це утрудняє застосування способу в експериментальній практиці.

В основу корисної моделі поставлена мета

підвищення відтворюваності моделювання ІМ за рахунок корекції течії ІМ і зниження смертності тварин.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі ІМ, що включає перев'язку гілки коронарної артерії серця у експериментальних тварин і введення пірогеналу, згідно з винаходом додатково вводять кверцетин в дозі 10-20 мг/кг маси тіла щодня протягом перших 5 діб ІМ.

Спосіб здійснюють таким чином.

Експериментальній тварині моделюють ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії (гілка коронарної артерії серця) на протязі в двох місцях (з метою усунення анастомозів) після торакотомії під наркозом. За 1-5 діб до операції і протягом 1-5 діб після ІМ внутрішньом'язово вводять пірогенал в дозі 25-50 мкг/кг маси. Відразу після операції застосовують кверцетин ([4], блокатор синтезу ЛТ, прямий антиоксидант) в дозі 10-20 мг/кг маси тіла щодня протягом перших 5 діб ІМ.

Оптимальна доза кверцетину визначена прямим експериментом (25 собак). Доза кверцетину нижче за 10 мг/кг маси тіла малоефективна і не змінює течію ІМ, оскільки є недостатньою для зниження синтезу ЛТВ<sub>4</sub> і вмісту вільних радикалів. Кверцетин в дозі більше 20 мг/кг маси тіла спричинює виражену протизапальну дію, що переводить течію ІМ в гіпореактивну, підвищує вірогідність розвитку тромбоза і таким чином знижує відтворюваність способу. Введення кверцетину доцільне протягом 1-5 діб, що відповідає періоду елімінації некротизованих кардіоміоцитів і зникнення гранулоцитів в ЗІ [2].

Приводимо конкретні приклади здійснення способу.

(13) U

(11) 3373

(19) UA

Приклад 1. Безпорідний собаці масою 14 кг моделювали ІМ по способу-прототипу шляхом перев'язки передньої гілки міжшлуночкової артерії в двох місцях на протязі після торакотомії під наркозом. За 1-5 діб до операції і протягом 1-5 діб після ІМ внутрішньом'язово вводили пірогенал в дозі 50 мкг/кг маси. У динаміці на 15, 18, 21 годину, 1, 2, 3 і 4 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст кортизола (КЗ, гормон стрес-реакції), ЛТВ4, дієнових кон'югатів (ДК, маркер вільнорадикального окислення), активність КФК (маркер некрозу міокарда). На 4 добу ІМ тварина загинула внаслідок розвитку кардіогеного шоку. Проводили морфологічне вивчення серця. На гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозіном і по ван Гізоні, морфометричними методами визначали розвиток запальної реакції в ЗІ за зміною відносного вміста поліморфонуклеарних лейкоцитів (ПМНЛ) і фібробластів (ФБ).

Відмічено: при ЕКГ-картуванні - швидке формування патологічного комплексу QRS, що характеризує крупновогнищевий ІМ і його зміна у бік формування застиглої монофазної кривий QS з підйомом інтервалу ST - ознаки того, що формується аневризми серця (АС). У крові на 1 добу ІМ встановлений підвищений вміст КЗ ( $514 \pm 85$  нмоль/л, в контролі - ІМ без пірогенала -  $348 \pm 52$  нмоль/л), ранній пік (18 годин) і високі значення ЛТВ4 ( $1308 \pm 158$  пг/мл, контроль - 24 години,  $636 \pm 53$  пг/мл) і ДК ( $2,82 \pm 0,17$  Е/мл, контроль - 24 години,  $2,38 \pm 0,22$  Е/мл), прискорена динаміка наростання активності КФК (15-18 годин, контроль - 21-24 години). При морфологічному вивченні серця визначалося збільшення площі інфаркту до  $4,7 \pm 0,2$  см<sup>2</sup> (в контролі  $2,6 \pm 0,1$  см<sup>2</sup>). На гістопрепаратах ЗІ виявлялося переважання ПМНЛ над ФБ (в 2,5-3 рази, ПМНЛ в контролі відсутні).

Робили висновок про те, що моделювання по способу-прототипу відтворює ускладнений ІМ і може призводити до загибелі тварини.

Приклад 2. Безпорідний собаці масою 15 кг моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої гілки міжшлуночкової артерії в двох місцях на протязі після торакотомії під наркозом. За 1-5 діб до операції і протягом 1-5 діб після ІМ внутрішньом'язово вводили пірогенал в дозі 50 мкг/кг маси. Відразу після операції і на 2-5 добу ІМ щодня одноразово застосовували кверцетин в дозі 20 мг/кг маси тіла. У динаміці на 15, 18, 21 годину, 1, 2, 3, 4 і 5 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, ЛТВ4, ДК і активність КФК. На 5 добу ІМ тварину виводили з експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення. На гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозіном і по ван Гізоні, морфометричними методами визначали розвиток запальної реакції в ЗІ за зміною відносного вміста ПМНЛ і ФБ.

Відмічено: при ЕКГ-картуванні - наявність патологічного комплексу QRS і позитивна динаміка у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановлено знижений вміст КЗ ( $257 \pm 29$  нмоль/л), уповільнене підвищення (пік на 24 години) помірно зниження вмісту ЛТВ4 ( $478 \pm 58$  пг/мл), ДК

( $2,12 \pm 0,22$  Е/мл) і активність КФК. При морфологічному вивченні серця на 5 добу визначалося збільшення площі інфаркту до  $3,0 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>. На гістопрепаратах ЗІ в клітинному пулі виявлялося переважання ФБ (70 % всього пула), ПМНЛ були відсутні.

Робили висновок про те, що застосування кверцетину в дозі 20 мг/кг маси протягом 1-5 діб моделювання ІМ по способу-прототипу призводить до корекції течії захворювання з послабленням запалення і підвищенням відтворюваності способу за рахунок зниження смертності тварин в гострому періоді.

Приклад 3. Безпорідний собаці масою 12 кг моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої гілки міжшлуночкової артерії в двох місцях на протязі після торакотомії під наркозом. За 1-5 діб до операції і протягом 1-5 діб після ІМ внутрішньом'язово вводили пірогенал в дозі 50 мкг/кг маси. Відразу після операції і на 2-5 добу ІМ щодня одноразово вводили кверцетин в дозі 10 мг/кг маси тіла. У динаміці на 15, 18, 21 годину, 1, 2, 3, 4 і 5 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, ЛТВ4, ДК, активність КФК. На 5 добу ІМ тварину виводили з експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення. На гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозіном і по ван Гізоні, морфометричними методами визначали розвиток запальної реакції в ЗІ за зміною відносного вміста ПМНЛ і ФБ.

Відмічено: при ЕКГ-картуванні - наявність патологічного комплексу QRS і позитивна динаміка у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановлений схожий з контролем вміст КЗ ( $423 \pm 42$  нмоль/л), підвищення (пік на 21 годину) вмісту ЛТВ4 ( $735 \pm 47$  пг/мл), ДК ( $2,48 \pm 0,18$  Е/мл) і активності КФК. При морфологічному вивченні серця на 5 добу визначалося збільшення площі інфаркту до  $3,4 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>. На гістопрепаратах ЗІ в клітинному пулі виявлялося переважання ФБ (65 % всього пула), ПМНЛ були відсутні.

Робили висновок про те, що застосування кверцетину в дозі 10 мг/кг маси протягом 1-5 діб моделювання ІМ по способу-прототипу призводить до корекції течії захворювання з послабленням запалення і підвищенням відтворюваності способу за рахунок зниження смертності тварин в гострому періоді.

Приклад 4. Безпорідний собаці масою 10 кг моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої гілки міжшлуночкової артерії в двох місцях на протязі після торакотомії під наркозом. За 1-5 діб до операції і протягом 1-5 діб після ІМ внутрішньом'язово вводили пірогенал в дозі 50 мкг/кг маси. Відразу після операції і на 2-5 добу ІМ щодня одноразово вводили кверцетин в дозі 5 мг/кг маси тіла. У динаміці на 15, 18, 21 годину, 1, 2, 3, 4 і 5 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, ЛТВ4, ДК, активність КФК. На 5 добу ІМ тварину виводили з експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення. На гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозіном і по ван Гізоні, морфометричними методами визначали розвиток запальної реакції в

ЗІ за зміною відносного вміста ПМНЛ і ФБ.

Відмічено: при ЕКГ-картуванні - швидке формування патологічного комплексу QRS, що характеризує крупновогнищевий ІМ і його зміни в бік формування застиглої монофазної кривий QS з підйомом інтервалу ST - ознаки того, що формується АС. У крові на 1 добу ІМ встановлений підвищений вміст КЗ ( $478 \pm 37$  нмоль/л), ранній пік (18 годин) і високі значення ЛТВ4 ( $923 \pm 96$  пг/мл) і ДК ( $2,73 \pm 0,14$  Е/мл), активності КФК. При морфологічному вивченні серця визначалося збільшення площі інфаркту до  $4,3 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>. На гістопрепаратах ЗІ виявлялося переважання ПМНЛ над ФБ (в 2,2-2,5 рази).

Робили висновок про те, що застосування кверцетину в дозі 5 мг/кг маси протягом 1-5 діб моделювання ІМ по способу-прототипу не супроводиться послабленням запалення і не призводить до корекції течії захворювання.

Приклад 5. Безпорідний собаці масою 13 кг моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої гілки міжшлуночної артерії в двох місцях на протязі після торакотомії під наркозом. За 1-5 діб до операції і протягом 1-5 діб після ІМ внутрішньом'язово вводили пірогенал в дозі 50 мкг/кг маси. Відразу після операції і на 2-5 добу ІМ щодня одноразово вводили кверцетин в дозі 30 мг/кг маси тіла. У динаміці на 15, 18, 21 годину, 1, 2, 3, 4 і 5 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, ЛТВ4, ДК і активність КФК. На 5 добу ІМ тварину виводили з експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення. На гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозіном і по ван Гізоні, морфометричними методами визначали розвиток запальної реакції в ЗІ за зміною відносного вміста ПМНЛ і ФБ.

Відмічено: при ЕКГ-картуванні - уповільнене формування патологічного комплексу QRS і його

зміни в бік формування застиглої монофазної кривий QS з підйомом інтервалу ST - ознаки того, що формуються АС. У крові на 1 добу ІМ встановлений різко знижений вміст КЗ ( $183 \pm 31$  нмоль/л), уповільнене підвищення і різке зниження вмісту ЛТВ4 і ДК (на 1 добу, відповідно,  $279 \pm 28$  пг/мл і  $1,26 \pm 0,12$  Е/мл) і активності КФК (максимум на 2 доби). При морфологічному вивченні серця на 5 добу визначалося збільшення площі інфаркту до  $4,1 \pm 0,2$  см<sup>2</sup>. На гістопрепаратах ЗІ в клітинному пулі виявлялося значне переважання ПМНЛ над ФБ внаслідок малої кількості останніх (11-12% загальної кількості).

Робили висновок про те, що застосування кверцетину в дозі вище за 20 мг/кг маси тіла протягом 1-5 діб моделювання ІМ по способу-прототипу за рахунок різкого ослаблення запалення сприяє зміні течії захворювання в гіпореактивне, що знижує відтворюваність способу.

Заявлений спосіб моделювання ІМ простий, легко робиться, дозволяє проводити корекцію течії ІМ і підвищити відтворюваність способу за рахунок зниження смертності тварин.

#### Джерела інформації:

1. Способ моделирования осложненного инфаркта миокарда: А.с. 1174966 СССР, МКИ4 G 09 В 23/28 /Яблчанский Н.И., Гуцол А.А., Худобин В.Ю., Шульженко А.И., Панчук С.Н., Мороз С.В., Компаниец В.В. (СССР).- 2 с.

2. Малая Л.Т., Яблчанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда.-К.:Здоров'я, 1992.- с. 12, 23.

3. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология.- Санкт-Петербург, 1998.- с.192.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах.- 13-е изд. новое.-Хар<sup>^</sup>ков: Торсинг, 1997.- т.2.- с.91.