



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 3374

(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 ГІПЕРРЕАКТИВНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

1

2

(21) 2004020757

(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 гіперреактивного інфаркту міокарда, що включає перев'язку гілки коронарної артерії серця у експериментальній тварині і введення ініціюючої речовини, який **відрізняється** тим, що як ініціюючу речовину застосовують препарати простагландину F2альфа в дозі 0,5-1,0 мг/кг маси тіла протягом перших 4 діб інфаркту міокарда.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до експериментальної кардіології, і може бути застосована для моделювання інфаркту міокарда, рекомендується до використання в науково-дослідних установах і експериментальних лабораторіях медичних Вузів, які розробляють питання патогенеза і оптимізації загоєння інфаркту міокарда (ІМ).

Відомий спосіб моделювання ІМ що полягає в перев'язці гілки коронарної артерії серця експериментальної тварини, вибраний нами як прототип [1]. По способу-прототипу тварині за 1-5 діб до операції і протягом 1-10 діб після неї внутрішньом'язово вводять пірогенал (ініціююча речовина). Даний спосіб дозволяє відтворити ускладнений ІМ з розвитком післяінфарктної анемії серця (ПАС), що характеризується гіперреактивною течією з підвищенням вмісту кортизола (гормону стресу-реакції), прискоренням фази деструкції і резорбції некротизованих кардіоміоцитів (ранній пік креатинфосфокінази (КФК) на 15-18 годин ІМ) за рахунок активації пулу гранулоцитів в організмі тварини [2]. Однак він має наступні недоліки: невисока відтворюваність за рахунок загибелі експериментальних тварин в гострому періоді (1-5 доби), необхідність тривалого (до 15 діб) введення пірогенала, що утрудняє його застосування в експериментальній практиці.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу гіперреактивного ІМ, в якому скорочуються терміни введення лікарської речовини, і при цьому забезпечується підвищена від-

творюваність способу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі моделювання гіперреактивного ІМ, що включає перев'язку гілки коронарної артерії серця у експериментальній тварині і введення ініціюючої речовини, згідно з винаходом як ініціюючу речовину застосовують препарати простагландину F2альфа (ПГ F2альфа) в дозі 0,5-1,0 мг/кг маси тіла протягом перших 4 діб ІМ.

Спосіб здійснюють таким чином.

Експериментальній тварині моделюють ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночнової артерії (гілка коронарної артерії серця). Відразу після операції протягом 4 діб ІМ застосовують препарати ПГ F2альфа, наприклад "EnzaprostF" [3], в дозі 0,5-1,0 мг/кг маси тіла, що спричиняє підвищення реактивності організму за рахунок посилення адренергичного впливу з підвищенням вмісту кортизола в крові, гіперглікемією, підвищенням тону гладеньких м'язів (бронхів, судин).

Оптимальна доза препарату визначена прямим експериментом (30 собак). Доза ПГ F2альфа нижче за 0,5 мг/кг/добу малоефективна, оскільки не спричиняє достатнього порушення реактивності організму, що приводить до розвитку ускладненого ІМ. Застосування препаратів ПГ F2альфа в дозі більше ніж 1,0 мг/кг/добу виявляє виражену стимулюючу дію на гладенькі м'язи, що призводить до бронхоспазму і наступної загибелі від задухи.

Введення ПГ F2альфа доцільне протягом 1-4 діб, оскільки вживання препарату менш 4 діб недостатньо для підвищення реактивності організму,

(13) U

(11) 3374

(19) UA

а понад 4 діб призводить до виснаження функції кори наднирок з наступною загибеллю тварин від серцево-судинної недостатності.

Приводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1. Безпорідний собаці масою 12кг під наркозом після торакотомії моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії (гілка коронарної артерії серця). Тварині на 1-4 добу ІМ щодня одноразово вводили препарат "Enzaprost F" в дозі 0,5мг/кг маси тіла внутрішньовенне краплинне в 50мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин. У динаміці на 15, 18, 21 година, 1, 4, 7, 11, 15 доби ІМ після операції проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст кортизола (КЗ, гормон стресу-реакції), активність КФК (маркер некрозу міокарда) і гаммаглютамілтранспептидази (ГГТП, маркер репарації). На 30 добу ІМ тварину виводили із експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення.

Встановлено: при ЕКГ-картуванні наявність патологічного комплексу QRS і відсутність динаміки у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановили підвищений вміст КЗ, прискорену динаміку зростання активності КФК (максимум - 18 годин, в нормі - 21-24 години) і уповільнену динаміку активності ГГТП (максимум - 9 доба, в нормі - 5-7 доби). При морфологічному вивченні серця товщина інтактного міокарда (ІТ) більш ніж в 2 рази (2,8 рази) перевищувала товщину стінки лівого шлуночка в зоні інфаркта (ЗІ).

Робили висновок про гіперреактивний ІМ з розвитком ПАС.

Приклад 2. Безпорідний собаці масою 14кг під наркозом після торакотомії моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії. Тварині на 1-4 добу ІМ щодня одноразово вводили препарат "Enzaprost F" в дозі 1мг/кг маси тіла внутрішньовенно краплинне в 50мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин. У динаміці на 6, 12, 15, 18, 21 годину, 1, 4, 7, 11, 15 доби ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, активність КФК і ГГТП. На 30 добу ІМ тварину виводили із експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення.

Встановлено: при ЕКГ-картуванні наявність патологічного комплексу QRS і відсутність динаміки у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановили підвищений вміст КЗ, прискорену динаміку зростання активності КФК (максимум - 15-18 годин) і уповільнену динаміку активності ГГТП (максимум - 11 доби). При морфологічному вивченні серця товщина ІТ більш ніж в 2 рази (3,2 рази) перевищувала товщину стінки лівого шлуночка в ЗІ.

Робили висновок про гіперреактивний ІМ з розвитком ПАС.

Приклад 3. Безпорідний собаці масою 17кг під наркозом після торакотомії моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії. Тварині на 1-3 добу ІМ щодня одноразово вводили препарат "Enzaprost F" в дозі 1,5мг/кг маси тіла внутрішньовенне краплинне в 50мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин. У динаміці на 6, 12,

15, 18, 21 годину і 1 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, активність КФК і ГГТП. На 3 добу ІМ тварина загинула внаслідок гострої асфіксії на фоні бронхоспазма.

Встановлено: при ЕКГ-картуванні наявність патологічного комплексу QRS і відсутність динаміки у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановили підвищений вміст КЗ, прискорену динаміку зростання активності КФК (максимум - 15 годин). При аутопсії зазначили гостре емфізематозне здуття легень і стійкий дифузний бронхоспазм. При морфологічному вивченні серця встановили збільшення його лівих відділів.

Зробили висновок про недоцільність використання ПГ F2альфа ("Enzaprost F") в дозах вищих за 1мг/кг для моделювання гіперреактивного ІМ.

Приклад 4. Безпорідний собаці масою 9кг під наркозом після торакотомії моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії. Тварині на 1-4 добу щодня одноразово вводили препарат "Enzaprost F" в дозі 0,2мг/кг маси тіла внутрішньовенне краплинне в 50мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин. У динаміці на 6, 12, 15, 18, 21 годину, 1, 4, 7, 11, 15 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, активність КФК і ГГТП. На 30 добу ІМ тварину виводили із експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення.

Встановлено: при ЕКГ-картуванні ознаки гострого ІМ, патологічний комплекс QRS відсутній. У крові на 1 добу ІМ встановили підвищення вміст КЗ, максимум активності КФК відзначається на 21 годину, максимум активності ГГТП - на 7 добу. При морфологічному вивченні серця товщина ІТ менш ніж в 1,7 рази перевищувала товщину стінки лівого шлуночка в ЗІ. Вказані ознаки характеризують течію та загоєння ІМ як неускладнені.

Зробили висновок про низьку дозу препарату ПГ P2альфа для моделювання гіперреактивного ІМ.

Приклад 5. Безпорідний собаці масою 12кг під наркозом після торакотомії моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії. Тварині на 1 і 2 доби ІМ щодня одноразово вводили препарат "Enzaprost F" в дозі 1мг/кг маси тіла внутрішньовенне краплинне в 50мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин. У динаміці на 6, 12, 15, 18, 21 годину, 1, 4, 7, 11, 15 добу ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, активність КФК і ГГТП. На 30 добу ІМ тварину виводили із експеримента під тіопенталовим наркозом, витягували серце і проводили його морфологічне вивчення.

Встановлено: при ЕКГ-картуванні наявність патологічного комплексу QRS на 1 добу ІМ і подальша динаміка у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановили підвищений вміст КЗ, прискорену динаміку зростання активності КФК (максимум - 15 годин) і нормальну динаміку активності ГГТП (максимум - 7 доба). При морфологічному вивченні серця товщина ІТ менш ніж в 2 рази (1,8 рази) перевищувала товщину стінки лівого шлуночка в ЗІ. Вказані ознаки характеризують загоєння ІМ як неускладнене.

Зробили висновок про недостатню тривалість введення препарату ПГ F2альфа для моделювання гіперреактивного ІМ.

Приклад 6. Безпорідний собаці масою 10кг під наркозом після торакотомії моделювали ІМ шляхом перев'язки передньої міжшлуночкової артерії. Тварині на 1-5 добу щодня одноразово вводили препарат "Enzaprost F" в дозі 0,5мг/кг маси тіла внутрішньовенне краплинне в 50мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин. У динаміці на 6, 12, 15, 18, 21 годину, 1 і 4 доби ІМ проводили ЕКГ-картування, в плазмі крові визначали вміст КЗ, активність КФК і ГГТП.

Встановлено: при ЕКГ-картуванні наявність патологічного комплексу QRS і відсутність динаміки у бік його зменшення. У крові на 1 добу ІМ встановили підвищений вміст КЗ, прискорену динаміку зростання активності КФК (максимум - 18 годин). На 5 добу ІМ тварина загинула внаслідок розвитку серцево-судинної недостатності на фоні надниркового криза. При аутопсії відзначалося накопичення рідини в плевральній і черевній порожнині, збільшення лівих відділів серця; наднирки були збільшені, набрякли.

Робили висновок, що введення ПГ Р2альфа ("Enzaprost F") понад 4 доби при моделюванні гіперреактивного ІМ призводило до виснаження кори наднирок з подальшою загибеллю тварини.

Заявлений спосіб моделювання гіперреактивного ІМ дозволяє скоротити терміни введення лікарської речовини до 4 діб і підвищити відтворюваність способу за рахунок зниження смертності тварин. Спосіб простий, легко відтворюється, і в той же час патогенетичне відповідає клінічній течії гіперреактивного ІМ.

Джерела інформації:

1. Яблучанский Н.И., Гуцол А.А., Худобин В.Ю. и др. Способ моделирования осложненного инфаркта миокарда.- Ас. №1174966, СССР, 1985, БИ №31.

2. Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда.-К.: Здоров'я, 1992.- с. 19, 27, 36-38.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах.- 13-е изд. новое.- Харьков: Торсинг, 1997.- т.1.- с.525.