

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.17.015.21:615.014.41:616.12-005.8.092.4

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ СЕРДЦА ПОРОСЯТ НА ПРОТЕКАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА

**А.Г. БАБАЕВА**  
**Н.А. ЧИЖ**  
**Л.А. РОГОЗА**  
**С.Е. ГАЛЬЧЕНКО**  
**Б.П. САНДОМИРСКИЙ**

*Институт проблем криобиологии  
и криомедицины НАН Украины*

*e-mail: 433297annette@ukr.net*

Введение экстракта криоконсервированных фрагментов сердца поросят крысам с некрозом миокарда способствует восстановлению баланса вклада симпатического и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы и увеличению показателя мощности спектра до уровня нормы, уменьшает выраженность цитолиза, способствует более раннему восстановлению лейкоцитарной формулы крови и снижению эндогенной интоксикации организма. Введение экстракта также приводит к снижению интенсивности свободнорадикального окисления липидов, количества молекул средней массы и нагруженности альбумина лигандами в сыворотке крови в сравнении с животными с нелеченым некрозом миокарда.

Ключевые слова: некроз миокарда, экстракт сердца поросят.

Проблема профилактики и лечения острых патологических состояний, связанных с ишемией и некрозом сердечной мышцы, остается одной из наиболее актуальных в медицине [1]. В настоящее время в клиническую практику внедрены протоколы лечения ишемической болезни сердца, по которым используются препараты, улучшающие коронарный кровоток, а также фармакологические средства, снижающие энергетическую потребность миокарда [2]. Однако такие методы не решают полностью проблему ограничения зоны некроза и слабо влияют на процесс ремодуляции сердца.

Современные клеточные и молекулярные технологии в области кардиомиопластики дают определенную надежду на значительное улучшение результатов лечения инфаркта миокарда, особенно на стимуляцию репаративной регенерации сердечной мышцы в зоне рубцевания [3, 4, 5].

Одним из направлений тканевой и клеточной терапии, активно развивающейся в настоящее время, является использование соответствующих пептидов для нормализации процесса физиологической и репаративной регенерации [6, 7]. Ранее было показано, что состав пептидных комплексов в экстрактах, полученных из криоконсервированных фрагментов органов свиней и поросят, органоспецифичен, и такие экстракты стимулируют репаративную регенерацию при различных экспериментальных патологических состояниях [8].

**Цель работы** – изучить влияния ЭСцП на вариабельность сердечного ритма, активность маркерных ферментов в сыворотке крови и выраженность воспалительного процесса при экспериментальном НМ.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены в соответствии с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985), а методы, использованные в работе, одобрены Комиссией по биоэтике ИПКиК НАН Украины.

Работа проведена на 130 беспородных крысах-самцах массой 180–250 г. Некроз миокарда моделировали путем воздействия на стенку левого желудочка криоинструментом с диаметром аппликатора 3 мм при температуре рабочей поверхности  $-195^{\circ}\text{C}$  в течение 15 сек. Оперативный доступ осуществляли в 4–5 межреберье [9].

Для получения сердца новорожденных поросят измельчали на кусочки массой 2–5 мг. Полученные фрагменты трижды отмывали физиологическим раствором (рН 7,4).



К фрагментам по каплям добавляли в соотношении 1:1 раствор криопротектора ПЭО-1500 с концентрацией 20%, тщательно и осторожно перемешивая смесь, которую расфасовывали в полиэтиленовые ампулы объемом 20 мл и замораживали со скоростью охлаждения  $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  с помощью программно управляемого замораживателя УОП-6 производства СКТБ с ОП ИПКиК НАН Украины до температуры  $-70^{\circ}\text{C}$  с последующим переносом в жидкий азот. Отогрев материала проводили на водяной бане с температурой  $37-40^{\circ}\text{C}$ . От криопротектора фрагменты отмывали физиологическим раствором. В этом же растворе фрагменты инкубировали в течение 60 мин. Супернатант прогревали на кипящей водяной бане 15 мин и фильтровали через бумажный фильтр. Концентрацию пептидов в экстрактах определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 280 нм.

Для определения молекулярно-массового распределения веществ пептидной природы в сыворотке крови использовали метод высокоэффективной гельпроникающей хроматографии. Объем пробы составлял 0,1 мл. Гель-фильтрацию проводили при комнатной температуре на колонке диаметром 16 мм и длиной 400 мм, заполненную поливиниловым гелем TSKGel Toyopearl HW-40 Fine (Япония). Элюацию проводили фосфатно-солевым буфером следующего состава:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 30 ммоль / л,  $\text{NaCl}$  – 100 ммоль / л, pH – 7,5. Элюент подавали в колонку через петлевой инжектор перистальтическим насосом LKB-2132 (Швеция) со скоростью 1,6-1,7 мл / мин. Хроматограммы регистрировали с помощью ультрафиолетового детектора LKB -2238 Uvicord S11 при длине волны 254 нм. Сигнал детектора записывался двухканальным самопишущим потенциометром LKB-2210 Rekorder и интегратором Watear-746, который регистрирует данные о времени содержания и количественные соотношения отдельных фракций в смеси (в%). Предварительно колонка была прокальбрована веществами с известной молекулярной массой: инсулином, глюкозагом, соматостатином и витаминами В2 и В12. Молекулярные массы пептидов (в атомных единицах массы) определяли по времени их содержания в соответствии с калибровкой.

Животные были разбиты на пять групп по 6 крыс в каждой. В 1 группу вошли интактные животные (норма), во 2 – животные после торакотомии без какого – либо воздействия на сердце (торакотомия), 3 группу составили животные с некрозом миокарда (НМ), в 4 группу вошли крысы с НМ и введением препарата сравнения Неотон в дозе 20 мг на 100 г, а в 5 – крысы с НМ и введением в брюшную полость на протяжении всего эксперимента ЭСЦП из расчета 50 мкг пептидов на 100 г массы животного (НМ + введение ЭСЦП).

Электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировали и анализировали с помощью аппаратно-программного комплекса «Полиспектр-8/В» («Нейрософт», Россия).

Активность АЛАТ, АсАТ и ЛДГ в сыворотке крови определяли с помощью наборов "Фелисит диагностика" (Днепропетровск, Украина).

Анализ лейкоцитарной формулы крови проводили на мазках, окрашенных азур II – эозином по Романовскому-Гимза, подсчитывая по 500 клеток с помощью световой микроскопии. Индекс сдвига лейкоцитов крови и лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный рассчитывали по методу [10].

Интенсивность ПОЛ определяли по уровню ТБКАП в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием набора «ТСК-Агат» (Россия) в соответствии с инструкцией.

Для оценки процессов свободнорадикального окисления в ячейку хемилюминометра ХЛ-1250 (Россия), содержащей 1 мл физиологического раствора, добавляли 100 мкл сыворотки крови и 100 мкл раствора двухвалентного железа в конечной концентрации  $5 \times 10^{-2}$  моль/л или 200 мкл 5% раствора перекиси водорода и регистрировали светосумму в течении 60 сек, которую выражали в условных единицах (усл. ед.).

Флуоресценцию зонда K-35 возбуждали светом с длиной волны 425 нм. Измерения проводили на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse (Австралия). Ширина входного и выходного щелей монохроматоров составляла 5 нм. Все спектральные измерения выполняли при  $20^{\circ}\text{C}$  в стандартных кюветах из кварца  $1 \times 1 \times 3$  см. Обработку спектров проводили в программе Microcal Origin 6.0.

Результаты статистически обрабатывали непараметрическим методом MANOVA с помощью программы SPSS 17.0 для Windows.

**Результаты и обсуждение.** Никаких послеоперационных осложнений, как в ранние, так и в поздние сроки при формировании модели отмечено не было, при этом выживаемость экспериментальных животных составляла 100%.

На электрокардиограммах всех животных после криовоздействия на миокард наблюдалось снижение амплитуды зубцов R, появление зубца  $q \leq R$  и отрицательных зубцов T в I и aVL отведениях, что свидетельствовало о развитии у животных субэпикардального НМ. В качестве препарата сравнения нами было выбрано лекарственное средство Неотон, широко применяющееся в клинической практике при инфаркте миокарда, который улучшает метаболизм в поврежденном органе, тормозит процесс деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и миоцитов, обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии. За счет улучшения микроциркуляции препарат уменьшает размер зоны некроза и ишемии. При ишемии и постишемической реперфузии проявляет антиаритмический эффект, что связано с уменьшением эктопической активности желудочков и сохранением физиологической функции клеток волокон Пуркинье.



Электрокардиографические изменения в группе с нелеченным НМ, отмеченные через сутки после операций, сохранялись на всем сроке наблюдения. Процесс ремоделирования сердца у крыс, которым вводили Неотон или ЭСцП после моделирования НМ, сопровождался соответствующими изменениями на кардиограммах, которые свидетельствовали о защитном действии исследуемых препаратов: на 14 сутки в этих группах отмечали снижение амплитуды зубца q до  $q \leq 1/4R$ , а также сниженные высоты зубца Т в соответствующих отведениях.

Сразу после проведения оперативных вмешательств на сердце наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В дальнейшем во всех опытных группах отмечалось восстановление этого показателя, и, начиная с 14 суток ЧСС достоверно не отличалась от показателей в норме (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели вариабельности сердечного ритма на 14 сутки после оперативных вмешательств**

Группа животных	Показатели				
	ЧСС, кол-во/мин	SDNN, мс	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>
Торакотомия	417±11	10,1±1,5 <sup>2</sup>	156±52 <sup>2</sup>	65±22 <sup>1,2</sup>	22±5 <sup>1,2</sup>
НМ	429±20	5,0±2,1 <sup>1</sup>	15±2 <sup>1</sup>	6±1 <sup>1</sup>	4±1 <sup>1</sup>
НМ+Неотон	425±20	8,2±1,8	123±24 <sup>2</sup>	10±2 <sup>1</sup>	9,2±2 <sup>1,2</sup>
НМ+ЭСцП	415±25	10,3±2,5	78,7±27 <sup>2</sup>	16,8±3 <sup>2</sup>	10±1 <sup>1,2</sup>
Норма	420±25	10,4±0,8	129±58	26±4	15±1

Примечание: 1 – различия статистически достоверны в сравнение с нормой,  $p < 0,05$ ; 2 – различия статистически достоверны в сравнении с НМ того же срока наблюдения,  $p < 0,05$ .

Стандартное отклонение (SDNN) является интегральным показателем вариабельности сердечного ритма, и он оставался неизменным у животных с торакотомией на протяжении всего срока наблюдения. На 14 сутки у животных с НМ стандартное отклонение оставалось в 2 раза ниже нормы, а в группе животных, которым вводили Неотон или ЭСцП к этому сроку наблюдения SDNN восстанавливалось до уровня нормы.

У животных опытных групп на 1 сутки после операции было выявлено снижение в 2 раза общей мощности спектра нейрогуморальной модуляции. Такое транзитное снижение ВСР после моделирования НМ является реакцией нервной системы на острую фазу НМ.

В процессе ремоделирования миокарда под влиянием ЭСцП или Неотона, начиная с 7 суток, наблюдалось увеличение мощности спектра до полного восстановления этого показателя к 14-м суткам, в отличие от животных с НМ (табл. 1).

После моделирования НМ наблюдалось уменьшение вклада гуморально-метаболической составляющей в спектр и усилению влияния вегетативной регуляции на синусовый ритм, что может свидетельствовать об активации регуляторного влияния со стороны центральной нервной системы. После криодеструкции миокарда отмечали изменение симпато-вагального баланса за счет усиления влияния парасимпатического звена нервной системы. Введение ЭСцП способствовало более раннему восстановлению соотношения вклада в спектр симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с другими опытными группами.

Воспалительная реакция в мышце сердца после моделирования НМ сопровождалась синдромом цитолиза, что отражалось в соответствующей динамике активности исследуемых биохимических маркеров (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика активности АлАТ и АсАТ (мкмоль/час/мл) в сыворотке крови крыс с экспериментальным НМ**

Показатели	Сутки	Группа животных				Норма
		Торакотомия	НМ	НМ+Неотон	НМ+ЭСцП	
АлАТ	1	1,6±0,4	1,7±0,2	1,5±0,1	1,4±0,1	1,6±0,1
	7	1,6±0,3	1,7±0,1	0,77±0,1	0,7±0,1	
	14	1,7±0,3	1,7±0,1	1,3±0,1	1,2±0,1	
	30	1,6±0,3	2,2±0,6	1,4±0,2	1,2±0,1	
АсАТ	1	3,0±0,1 <sup>2</sup>	4,4±0,1 <sup>1</sup>	4,4±0,1 <sup>1</sup>	4,4±0,6 <sup>1</sup>	2,9±0,2
	7	2,9±0,2 <sup>2</sup>	4,1±0,1 <sup>1</sup>	2,3±0,2 <sup>2</sup>	2,4 <sup>2</sup> ±0,1	
	14	2,6±0,1 <sup>2</sup>	3,2±0,1 <sup>1</sup>	2,5±0,1 <sup>2</sup>	2,5±0,2 <sup>2</sup>	
	30	2,8±0,1	2,9±0,1	2,3±0,1	2,4±0,1	

Примечание: 1 – различия статистически достоверны в сравнение с нормой,  $p < 0,05$ ; 2 – различия статистически достоверны в сравнении с НМ того же срока наблюдения,  $p < 0,05$ .



Повышение активности АлАТ в наших исследованиях не наблюдалось, а активность АсАТ в сыворотке крови экспериментальных животных после криодеструкции миокарда увеличивалась в 1,5 раза. Через 7 суток после начала эксперимента активность АсАТ в сыворотке крови наиболее выражено снижалась у животных, которым вводили Неотон или ЭСцП. На 30 сутки активность аминотрансфераз во всех группах статистически достоверно не отличалась от нормы.

В клинической практике для лабораторного подтверждения и изучения динамики протекания инфаркта миокарда обычно проводят определение общей активности ЛДГ, которая складывается из суммарной активности всех изоформ этого фермента. В наших исследованиях на 1 сутки после моделирования НМ у животных, не получавших лечения, наблюдалось увеличение активности ЛДГ в 3 раза, у крыс, которым вводили Неотон – в 2,4 раза, а у животных, которым вводили ЭСцП – в 2 раза. К 7 суткам в последней группе активность фермента возвращалась к показателям группы нормы.

Диагностическое значение лейкоцитарной формулы крови заключается в том, что она дает представление о тяжести заболевания и эффективности лечения. У животных в группе с НМ на протяжении всего периода эксперимента наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличенного количества эозинофилов и нейтрофилов. При этом индекс сдвига лейкоцитов крови на 30 сутки составлял 0,83 (табл. 3). Массовый выход гранулоцитов в периферическую кровь связан с развитием асептического воспаления в сердце, и основная роль нейтрофилов заключается в утилизации погибших кардиомиоцитов.

Таблица 3

### Индекс сдвига лейкоцитов крови крыс с экспериментальным НМ

Группа животных	Сутки			
	1	7	14	30
Торакотомия	0,47	0,52	0,43	0,50
НМ	0,44	0,53	0,61	0,83
НМ+Неотон	0,59	0,29	0,46	0,63
НМ+ЭСцП	0,23	0,41	0,52	0,32
Норма	0,45			

В группе животных, которым вводили ЭСцП, на 1 сутки эксперимента отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы вправо за счет лимфоцитарного звена. Это свидетельствует о напряженности гуморального звена иммунитета при введении биологически активных веществ (экстрактов). К 7 суткам этот показатель увеличивался, а на 14 сутки возвращался к уровню нормы.

Прогноз больных инфарктом миокарда определяется сохранением функции сокращения неповрежденного миокарда, которая в свою очередь, зависит от размера зоны некроза. Вместе с тем накоплен значительный материал, который свидетельствует о негативном влиянии метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и молекул средней массы (МСМ), которые накапливаются в крови, на миокард и организм в целом [11-13]. При этом загруженность активных центров альбумина сыворотки крови лигандами в значительной степени определяет его способность связывать и транспортировать как токсичные, так и физиологические метаболиты, в том числе и регуляторные пептиды, так и молекулы лекарственных средств, которые обязательно используются в клинике при инфаркте миокарда [14-16].

Показано изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов и антиоксидантной защитой у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда [17].

В настоящее время общепринятым подходом к изучению свободнорадикального окисления является методы регистрации хемилюминесценции (ХЛ), инициированной ионами двухвалентного железа или перекиси водорода [18]. Эти методы позволяют не только оценить концентрацию свободных радикалов (индукция двухвалентным железом), но и выявить возможности эндогенной антиоксидантной системы (индукция перекисью водорода), а полученный таким методом интегральный показатель ХЛ определяет адекватность лечения по реакции антиоксидантной системы организма. Уменьшение светосуммы ХЛ перекисью водорода, прямо пропорциональна активности антиоксидантов, присутствующих в системе.

Результаты исследования интенсивности ПОЛ показали, что у животных с НМ уже через сутки наблюдается увеличение уровня ТБКАП в сыворотке крови и интенсивность ее индуцированной хемилюминесценции.

На 7 сутки эксперимента содержание ТБКАП, по сравнению с 1 сутками увеличивается, и статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает норму во всех случаях, за исключением торакотомии без влияния на сердце (табл. 4). Но интенсивность ХЛ и в этом случае выше нормы. Эти данные свидетельствуют о развитии процесса воспаления в зонах операционного вмешательства. При этом



у животных, которым вводили ЭСцП, уровень ТБКАП статистически достоверно меньше, чем у животных с НМ.

Таблица 4

**Показатели ПОЛ в сыворотке крови крыс в зависимости от срока эксперимента**

Группа животных	Сутки эксперимента	Показатель		
		Концентрация ТБКАП	Интенсивность ХЛ, индуцированной Fe <sup>2+</sup>	Интенсивность ХЛ, индуцированной H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Норма		4,2±0,2	132±8	579±43
Торакотомия	7	4,8±0,3	313±23 <sup>1</sup>	1345±110 <sup>1</sup>
	14	4,4±0,4	158±11	631±42
НМ	7	8,7±0,6 <sup>1</sup>	392±31 <sup>1</sup>	5197±407 <sup>1</sup>
	14	7,6±0,5 <sup>1</sup>	349±30 <sup>1</sup>	4995±362 <sup>1</sup>
НМ+введение Неотона	7	7,1±0,6 <sup>1</sup>	334±27 <sup>1</sup>	3101±270 <sup>1</sup>
	14	4,9±0,	246±19 <sup>1,2</sup>	2735±211 <sup>1</sup>
НМ+введение ЭСцП	7	6,8±0,4 <sup>1,2</sup>	327±24 <sup>1</sup>	2786±232 <sup>1</sup>
	14	4,6±0,3	214±15 <sup>1,2</sup>	1331±107 <sup>1,2</sup>

Примечание: 1 – различия статистически достоверны относительно нормы, p<0,05, 2 – различия статистически достоверны по сравнению с НМ, p<0,05;

На 14 сутки концентрация ТБКАП в сыворотке крови возвращается к норме у животных, которым вводили Неотон или ЭСцП, и превышает норму при нелеченом НМ. Но интенсивность ХЛ, индуцированной как Fe<sup>2+</sup>, так и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> выше нормы у всех животных, у которых моделировали НМ. У животных, которым вводили Неотон или ЭСцП интенсивность ХЛ, индуцированной Fe<sup>2+</sup> или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при введении ЭСцП меньше, чем у животных с НМ. На 30 сутки у всех животных показатели ПОЛ нормализуются, за исключением интенсивности индуцированной перекисью водорода ХЛ сыворотки крови крыс с НМ.

При различных патологических состояниях в плазме крови появляются в повышенных концентрациях так называемые молекулы средней массы (МСМ), охватывающих диапазон с молекулярной массой (м.м.) 500-5000 [19]. Подобного рода молекулы являются продукты распада белков и их комплексов и часто играют роль эндотоксинов.

Считается, что такие молекулы могут нарушать физико-химические свойства клеточных мембран, делать их доступными для разного рода повреждающих действий, включая процессы ПОЛ. Роль МСМ в патогенезе НМ изучена недостаточно.

По нашему мнению, их появление может быть связано именно с активацией ПОЛ в мембранах и нарушением их целостности. А связанный с этим выход пептидаз в цитозоль и внеклеточные жидкости приводит к увеличению количества пептидов в крови в результате неконтролируемого протеолиза белков. Возможно также контролируемое увеличение количества регуляторных пептидов, участвующих в регулировании процессов воспаления и репаративной регенерации при соответствующей патологии.

Относительное содержание таких молекул в сыворотке крови у животных с торакотомией на 7 сутки эксперимента почти не увеличивается и на 14 сутки находится в пределах нормы (табл. 5). У животных с НМ и при введении Неотона на 7 сутки оказываются молекулы с м.м. <500, а содержание МСМ увеличивается в 2,0, 1,6 и 1,4 раза при нелокализованном НМ, введении Неотона и ЭСцП соответственно. На 14 сутки содержание МСМ в сыворотке крови превышает норму в 1,6 раза только при НМ, а у животных двух других экспериментальных групп возвращается к норме.

Таблица 5

**Содержание пептидов в сыворотке крови крыс в различных диапазонах молекулярных масс**

Группа животных	Диапазоны молекулярных масс					
	<500		500-5000		>5000	
	7 сутки	14 сутки	7 сутки	14 сутки	7 сутки	14 сутки
Норма	-		12,6		87,4	
Торакотомия	-	-	14,9	12,9	85,1	87,1
НМ	0,7	-	25,6	20,7	73,7	79,3
НМ+введение Неотона	0,2	-	20,1	14,3	79,7	85,7
НМ+введение ЭСцП	-	-	18,0	11,1	82,0	88,9



Сывороточный альбумин выполняет в организме функции, связанные с переносом в крови низкомолекулярных гидрофобных соединений. Сердечно-сосудистые заболевания, в частности острый инфаркт миокарда (ИМ), как правило, не сопровождаются изменением концентрации альбумина. Однако есть отдельные сообщения, что при ИМ могут изменяться свойства связывающих центров в молекуле альбумина [16]. Одним из наиболее эффективных дополнительных методов контроля гомеостаза живых систем является флуоресцентный метод. Ранее при изучении этого белка было показано, что флуоресценция зонда К-35, который связывается с альбумином в сыворотке крови изменяется при различных заболеваниях.

Альбумин переносит лекарственные вещества, поэтому изменения структуры его активных центров, вероятно, сказываются и на фармакокинетики и, тем самым, на динамике терапевтического процесса. При этом степень нагруженности альбумина низкомолекулярными лигандами находится в прямом соответствии со степенью интоксикации организма [14].

На способности низкомолекулярных лигандов вытеснить флуоресцентный краситель К-35 из центров связывания на молекуле сывороточного альбумина основан метод определения степени заполнения организма токсичными веществами. Известно, что флуоресцентный зонд К-35 практически не флуоресцирует в воде. В сыворотке крови этот зонд связывается с активными центрами альбумина, т.е. переходит из воды в альбумин, и такие связанные молекулы зонда ярко флуоресцируют [15].

На 1 сутки интенсивность флуоресценции К-35 в сыворотке крови в опытных группах составляет 0,7 – 0,8 от нормы (табл. 6).

Таблица 6

### Интенсивность флуоресценции зонда К-35 в сыворотке крови крыс

Группа животных	Сутки			
	1	7	14	30
Норма	371±15			
Торакотомия	295±13 <sup>1</sup>	315±14 <sup>2</sup>	352±13 <sup>2</sup>	362±12
НМ	264±11 <sup>1</sup>	167±7 <sup>1</sup>	202±5 <sup>1</sup>	310±11
НМ+введение Неотона	245±19 <sup>1</sup>	229±10 <sup>1,2</sup>	299±7 <sup>1,2</sup>	383±13
НМ+введение ЭСцП	255±17 <sup>1</sup>	253±9 <sup>1,2</sup>	330±8 <sup>2</sup>	353±17

Примечание: 1 – различия статистически достоверны по сравнению с нормой,  $p < 0,05$ , 2 – различия статистически достоверны по сравнению с НМ,  $p < 0,05$ .

На 7 сутки интенсивность флуоресценции зонда у всех животных, которым моделировали НМ статистически достоверно меньше, чем в норме. А у крыс, которым вводили Неотон или ЭСцП этот показатель больше, чем у животных с НМ. Еще через 7 суток наблюдается увеличение интенсивности флуоресценции зонда в сыворотке крови во всех группах животных, но оно более выражено у животных, получавших лечение. А у крыс, которым вводили ЭСцП этот показатель не отличается от нормы и выше, чем у животных с НМ.

#### Выводы:

1. После введения ЭСцП на фоне криодеструкции миокарда в процессе ремоделирования сердца происходит увеличение показателя мощности спектра нейрогуморальной регуляции до уровня нормы и восстановление баланса вклада симпатического и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы.
2. Введение животным с крионекрозом миокарда ЭСцП уменьшает выраженность цитолиза и способствует более раннему восстановлению лейкоцитарной формулы крови и снижению эндогенной интоксикации организма.
3. У животных с экспериментальным НМ, которым вводили ЭСцП, интенсивность свободнорадикального окисления липидов и концентрация ТБКАП в сыворотке крови уменьшаются более быстрыми темпами, в сравнении с животными с НМ и НМ с введением Неотона.
4. У животных с НМ увеличивается количество МСМ в сыворотке крови и нагруженность альбумина лигандами. Введение таким животным ЭСцП способствует нормализации этих показателей в более ранние сроки в сравнении с нелеченым НМ и НМ с введением Неотона.
5. Эффективность ЭСцП при экспериментальном НМ не ниже, чем у кардиопротекторного препарата Неотон.

#### Литература

1. Бабушкина А.В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований – к практическим достижениям / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 53, № 5. – С. 10–13.
2. Окорочков А.И. Лечение болезней внутренних органов: Т. 3, кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов / А.И. Окорочков – М.: Мед. лит. – 2002 – С. 48 – 130.



3. Давыденко В.В. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на функциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В.В. Давыденко, А.А. Матюков, Н.В. Цупкина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 52–61.
4. Dhein S. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides / S. Dhein, A. Hagen, J. Jozwiak // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2010. – Vol. 381, № 3. – P. 221–234.
5. Wang X. Xenogenic cardiomyocytes transplantation for the treatment of curing acute myocardial infarction / X. Wang, Z. Guo, Q. Li, J. Lin // Biologia. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 556–561.
6. Дремина Н.Н. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, Е.Л. Лупшикова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
7. Gassanov N. Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure / N. Gassanov, E. Biesenbach, E. Caglayan // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 68, № 3. – P. 223–230.
8. Гальченко С.Є. Екстракти криоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія / С.Є. Гальченко // Проблеми кріобіології. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 403–406.
9. Пат. № 53408, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання інфаркту міокарду / Чиж М.О., Слета І.В., Гальченко С.Є., Сандомирський Б.П.; ІПКІК НАН України. – № u201002820; Заявлено 12.03.2010; Опубл. 11.10.2010. Бюл. № 19.
10. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Машенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. С. 50–53.
11. Абрамов С.С. Перекисное окисление липидов и эндогенная интоксикация (значение в патогенезе болезней животных, пути коррекции) / С.С. Абрамов, А.А. Белко, А.А. Мацинович // Витебск: УО ВГАВМ. – 2006. – 208 с.
12. Хидирова Л.Д. Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда / Л.Д. Хидирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 216–219.
13. Яворская В.А. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта / В.А. Яворская, А.М. Белоус, А.Н. Мохамед // Журнал неврологии и психиатрии. – № 1. – 2000. – С. 48–51.
14. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: [Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова]. – Кн.2. – М.: ГЭОТАР, 1998. – 440 с.
15. Дюбко Т.С. Сравнительное изучение взаимодействия флуоресцентных красителей К-35 и К7-1045 с белками сыворотки крови крыс / Т.С. Дюбко, В.И. Сидоров, О.А. Соколик // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2009. – Вип. 9, № 856. – С. 11–18.
16. Титов В.Н. Изменение связывающих свойств альбумина в динамике инфаркта миокарда: альбумин и транспорт жирных кислот / В.Н. Титов, И.И. Староверов, В.А. Амелиюшкина // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 19–23.
17. Хидирова Л.Д. Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда / Хидирова Л.Д. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 216–219.
18. Вавин Г.В. Модификация хемилюминесцентного метода изучения процессов свободнорадикального окисления / Г.В. Вавин, О.Г. Бунина // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – № 2. – С. 63–66.
19. Яворская В.А. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта / В.А. Яворская, А.М. Белоус, А.Н. Мохамед // Журнал неврологии и психиатрии. – № 1. – 2000. – С. 48–51.

## **EFFECT OF EXTRACT OF CRYOPRESERVED PIGLETS' HEART FRAGMENTS ON PROCEEDING OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL NECROSIS**

**A.G. BABAIEVA  
N.A. CHIZH  
I.A. ROGOZA  
S.YE. GALCHENKO  
B.P. SANDOMIRSKY**

*Institute for problems of  
cryobiology and cryomedicine  
of the National Academy  
of sciences of Ukraine*

*e-mail: 433297annette@ukr.net*

Injection with the extract of cryopreserved piglets' heart fragments to the animals with myocardial necrosis helps to restore the balance of the contribution of sympathetic and parasympathetic divisions of vegetative nervous system and increase the indices of power spectrum of neurohumoral regulation to the standard level reduces the severity of cytolysis, promotes earlier recovery of blood leukogram and reduce endogenous intoxication. Injection of extract also reduces the intensity of free radical lipid peroxidation, the number of average mass molecule and the loading of albumin in blood serum, compared to untreated animals with myocardial necrosis.

Keywords: myocardial necrosis, extract of piglets' heart.