

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 13159

(13) С1

(46) 2010.04.30

(51) МПК (2009)
G 09B 23/00

(54)

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

(21) Номер заявки: а 20071050

(22) 2007.08.21

(43) 2009.04.30

(71) Заявитель: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ)

(72) Авторы: Стакан Игорь Николаевич (ВУ); Надыров Эльдар Аркадьевич (ВУ); Островский Юрий Петрович (ВУ); Толпекин Владимир Евгеньевич (RU); Мелемука Иван Владимирович (RU); Туманов Эдуард Викторович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ)

(56) UA 70048 С2, 2006.

MONNET E. et al. The Annals of Thoracic Surgery, 2005. V. 79. - P. 1445-1453.

(57)

Способ моделирования дилатационной кардиомиопатии у лабораторного животного, при котором животному хирургическим путем имплантируют миокардиальный электрод, фиксируя его в бессосудистом участке базального отдела левого или правого желудочка или в миокарде предсердия, после чего навязывают сердечный ритм 160-180 ударов в минуту на период 1-2 месяца.

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной медицине и экспериментальной кардиохирургии, и может быть использовано для моделирования дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

Известны способы моделирования дилатационной кардиомиопатии с развитием сердечно-сосудистой недостаточности путем формирования стеноза аорты или легочной артерии с созданием перегрузки давлением, созданием недостаточности аортального клапана (перегрузка объемом), а также формирования ишемии миокарда за счет лигирования коронарных артерий или использования миокардиальных токсинов, таких как адриамицин или катехоламины [1, 2].

Недостатками известных способов являются:

высокая летальность среди экспериментальных животных;

отсутствие гемодинамических изменений, характерных для идиопатической дилатационной кардиомиопатии;

отсутствие микроскопических изменений в миокарде, характерных для истинной идиопатической дилатационной кардиомиопатии.

BY 13159 C1 2010.04.30

Наиболее близким к заявляемому является способ создания дилатационной кардиомиопатии, при котором лабораторному животному, например собаке, под общей анестезией имплантируют чрезвенозно эндокардиальный электрод в правое предсердие или правый желудочек, фиксируют электрод в трабекулах сердца, навязывают ритм электрокардиостимулятора с частотой 180-240 ударов в минуту на срок 3-4 недели, животное выводят из эксперимента, фиксируют наличие признаков дилатационной кардиомиопатии [3].

Недостатками прототипа являются:

необходимость использования дорогостоящего оборудования, так как отечественные экспериментальные лаборатории не укомплектованы ангиографическими установками;

необходимость использования кардиостимуляторов, генерирующих импульсы с частотой более 180 ударов в минуту и отсутствующих в серийном производстве и продаже;

эндокардиальные электроды после имплантации в полость сердца имеют тенденцию к дислокации и нарушению заданного ритма, что требует повторного интравенозного вмешательства с репозицией электродов;

высокая смертность лабораторных животных вследствие чрезмерной частоты сердечных сокращений (более 200 ударов в минуту).

Задача, на решение которой направлено предполагаемое изобретение, заключается в создании надежного способа моделирования дилатационной кардиомиопатии, позволяющего надежно фиксировать электроды в миокард желудочков и исключить использование дорогостоящего оборудования и аппаратуры.

Техническим результатом изобретения является повышение надежности формирования дилатационной кардиомиопатии.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе моделирования дилатационной кардиомиопатии, согласно изобретению, хирургическим путем имплантируют миокардиальный электрод, фиксируя его в бессосудистом участке базального отдела левого или правого желудочка или в миокарде предсердия, после чего навязывают сердечный ритм 160-180 ударов в минуту на период 1-2 месяца.

Способ осуществляют следующим образом.

Лабораторному животному, например собаке, под общим наркозом выполняют левостороннюю торакотомию. Вскрывают перикард, в бессосудистую зону боковой стенки левого желудочка имплантируют миокардиальный электрод, фиксируют его, выводят через соседний межреберный промежуток в подмышечное, заранее сформированное ложе, где подсоединяют к кардиостимулятору. Рану ушивают послойно с предварительной аспирацией воздуха. Эффективность навязывания ритма проверяют с помощью программатора. Частота навязанного ритма составляет 150-180 импульсов в минуту в течение 2-3 месяцев.

После навязывания ритма кардиостимулятора собаке 1 раз в 2 недели выполняют эхокардиографическое исследование для выявления признаков ДКМП, стимуляцию выполняют в течение 2-3 месяцев, затем ее отменяют, и после отмены стимуляции через 2-3 недели систолическая и диастолическая функции сердца возвращаются к норме, и подопытное животное выздоравливает.

При определенных целях и задачах животное можно искусственно выводить из эксперимента.

Пример осуществления способа.

Пример. Собака № 5, беспородная, вес 12 кг. 12.01.07 года проведена операция по моделированию дилатационной кардиомиопатии. Согласно протоколу операции № 6 интубирована трахея, выполнена искусственная вентиляция легких. Произведена левосторонняя переднебоковая торакотомия в 5-м межреберном промежутке, вскрыт перикард. В базальный отдел боковой стенки левого желудочка имплантирован миокардиальный электрод, выведен в сформированное подмышечное ложе грудной клетки через 4-й межреберный промежуток, где к нему подсоединен электрокардиостимулятор. Рана послойно ушита. Оценивали общее состояние животного, 1 раз в 2 недели выполняли эхокардиографию.

ческое исследование для выявления признаков ДКМП. Собака выведена из эксперимента 10.03.07.

Макроскопическая картина. При секционном исследовании сердце увеличенное, округлой формы со сглаженной верхушкой и расширенной полостью левого желудочка.

Органических поражений клапанного аппарата не выявлено. Предсердно-желудочковые отверстия растянуты, створки клапанов и сухожильные нити удлинены, белесоватого цвета. Гипертрофия сосочковых мышц была выражена незначительно. Эндокард левого желудочка равномерно утолщен. Просвет коронарных артерий широкий, без изменений в интимае на всем протяжении. Миокард желудочков дряблый, розово-серый. На разрезе местами в миокарде имелись мелкие одиночные белесоватые очаги склероза, площадью не превышающие 1 мм².

Микроскопическая картина. При микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, отмечалось наличие в одном поле зрения неизменных, гипертрофированных и атрофированных мышечных волокон. Некротические изменения сократительного миокарда, фокусные инфильтраты отсутствовали. Наряду с участками правильного расположения мышечных волокон отмечались места их истончения и извитости, нарушения нормальной ориентации в виде переплетения миокардиальных волокон и чередования узких продольных и широких поперечных пучков. Эти явления дезорганизации были относительно небольшие по протяженности и составляли от 5 до 15 % площади среза, и были наиболее выражены в левом желудочке.

Ядра кардиомиоцитов окрашивались неравномерно, определялся умеренно выраженный полиморфизм в виде неравномерной формы и величины. Наблюдалась аморфность ядер с индукцией образования в них ядрышкового аппарата и отложением глыбок гетерохроматина, при этом конденсация хроматина, перераспределение его в виде крупных гетерохроматиновых глыбок отмечались по всему объему ядра. В некоторых кардиомиоцитах отмечалось появление зон оптического перинуклеарного просветления. При окраске по Ван Гизону отмечалось увеличение соединительнотканного компонента. Волокна соединительной ткани располагались вне связи с сосудистым руслом и без определенной закономерности. В отдельных участках отмечалась "сетчатость" склероза: отдельные группы внешне интактных кардиомиоцитов лежали как бы внутри сети из соединительнотканых волокон.

При изучении окрашенных гистологических препаратов миокарда левого желудочка методом поляризационной микроскопии наряду с участками нормального миокарда отмечались различные контрактурные типы повреждений кардиомиоцитов, изменения которых заключались преимущественно в усилении анизотропии дисков А и различной степени укорочения изотропных дисков миофибрилл. Во всех препаратах отмечались субсегментарные контрактуры в виде ярко светящихся поперечных полосок и глыбок, между которыми сохранялась исчерченность миофибрилл, а также участки перинуклеарного кардиомиоцитоза. Основной морфологической чертой подобных повреждений являлось сохранение миофибрилл, что позволяло отличить их от первичного глыбчатого распада.

Отмечались также участки усиления анизотропии А-дисков без заметного укорочения изотропных дисков. Эти изменения были нами оценены как контрактуры I степени. Также отмечались участки сближения А-дисков за счет истончения изотропных дисков (контрактуры II степени).

Контрактуры III степени в виде исчезновения поперечной исчерченности с утратой изотропных дисков и превращением миофибрилл в сплошной анизотропный конгломерат отмечались во всех наблюдениях, однако не были распространены. Признаки альтеративных повреждений не являлись доминирующими и были представлены в основном в виде контрактур I-II степени, носили очаговый характер.

Таким образом, заявляемый способ моделирования дилатационной кардиомиопатии позволяет сформировать в течение 1,5-2 месяцев морфологические признаки дилатационной кардиомиопатии.

BY 13159 C1 2010.04.30

Предлагаемый способ моделирования дилатационной кардиомиопатии доступен к применению в малооснащенных экспериментальных лабораториях. Операция длится 30-40 минут, надежна, безопасна, отсутствует необходимость ротации сердца с нарушением гемодинамики, отсутствуют кровопотеря, необходимость дислокации электрода, инфекционные осложнения. При проведении операции не требуется сложное и дорогостоящее оборудование, например ангиографическая установка, а также специальные эндокардиальные электроды, что обеспечивает возможность использования способа в экспериментальной кардиологической, кардиохирургической, патологоанатомической и патофизиологической практике.

Кроме того, при необходимости имеется возможность перепрограммирования электрокардиостимулятора.

Макро- и микроскопические данные подтверждают развитие изменений, характерных для истинной дилатационной кардиомиопатии, что позволяет изучать как развитие данного патологического процесса на любом уровне (гемодинамическом, морфологическом), так и перспективные новые методы лечения данного заболевания.

Источники информации:

1. Gross D.R. Iatrogenic models for studying heart disease. In: Gross D.R., editor, *Animal models of cardiovascular research*, Kluwer Academic Publishers, Norwall, MA, 1994. - P. 421-429.
2. Elsner D., Riegger G.A.J. Characteristics and clinical relevance of animal models of heart failure. *Curr. Opin. Cardiol*, 1995. V. 10. - P. 253-259.
3. Whipple G.H., Sheffield L.T., Woodman E.G., Thoepylis C., Friedman S. Reversible congestive heart failure due to rapid stimulation of the normal heart. In *Hrog. New. Engl. Cardiovasc. Soc.*, 1961-1962. - V. 20. - P. 39-40 (прототип).