

УДК 636.028/09:616.15:591.1

DOI: 10.15587/2519-4852.2018.135765

## КОРОНАРОГРАФІЧНЕ ТА МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА ШТУЧНОГО ГІПОБІОЗУ

© А. О. Уманська, Д. О. Мельничук, Л. Г. Калачнюк

*Одним з новітніх майбутніх методів анестезії та знеболювання є стан штучного гіпобіозу. Для детального дослідження даного методу з його подальшою можливістю застосування в клінічній практиці, а перед тим, в проведенні клінічних досліджень, необхідно мати деталізовані дані доклінічних досліджень. Одними з вагомими методами, що характеризують повноту доклінічних даних є магнітно-резонансне дослідження та коронарографія ключових судин міокарда щурів. Коронарографічне дослідження – рентгенологічний метод дослідження, що показує структурну деформацію та швидкості судинного русла ключових судин серця. Принцип даного методу ґрунтується на введенні контрастної речовини, що містить йод в периферичну вену пацієнта з подальшим рентгенологічним скануванням на протязі декількох повних циклів кругообігу. В свою чергу, магнітно-резонансне дослідження міокарда – неінвазивний метод структурно-діагностичного дослідження, що характеризує 3D-модель за допомогою тривимірної реконструкції серцевого м'яза, а також показує обсяг серцевих камер, характеризує динаміку зміни товщини його стінок. Тому, саме ці методи були обрані для детальної характеристики структурно-функціональних змін міокарда щурів за штучного гіпобіозу. У досліджах використовували білих безпородних щурів-самців масою 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Тварин поділено на групи: контрольна (інтактні тварини) та експериментальна – стан штучного гіпобіозу. Кількість тварин у кожній групі n = 7. Експерименти проводилися відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, Франція, 1985 р.), за загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.). У результаті проведених досліджень було показано, що у стані штучного гіпобіозу значно зужується просвіт магістральних судин міокарда щурів, зменшується частота серцевих скорочень в шість разів, порівняно з контрольною, а також зменшується об'єм камер серцевого м'яза*

**Ключові слова:** гіпобіоз, гіпотермія, гіперкапнія, гіпоксія, міокард, коронарографія, томографія, судини, передсердя, шлуночки

### 1. Вступ

Саме відомий радянський вчений М. М. Тимофеев одним із перших провів дослідження з досягнення стану штучного гіпобіозу за використання гіпоксично-гіперкапнічного газового середовища. Газові суміші, які містили кисень, азот і вуглекислий газ створювали за допомогою спеціального газозмішувача, а склад суміші контролювали безперервно вимірюючи рівні O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub> спеціальним газоаналізатором. Одні з останніх досліджень стану штучного гіпобіозу показали, що за гіпобіотичних умов спостерігалось значне зростання концентрації глюкози (в середньому в 2 рази). Це співпадає із виявленим раніше підвищенням глюкози в крові щурів за гіпотермії [1]. За штучної гіпотермії концентрація глюкози в крові підвищується за рахунок збільшення активності фосфорилази-А, яка, в свою чергу, стимулює розпад глікогену [2]. Дані дослідження необхідні для детального розуміння шляхів адаптації теплокровних тварин до стану штучного гіпобіозу. Удосконалення даного методу та збільшення часового відрізка часу, у якому тварина перебуває в гіпобіозі дасть можливість в майбутньому застосовувати даний метод в клінічній практиці, як для лікування тяжких хвороб, так і використання в анестезіології. Є багато недосліджених аспектів дії гіпобіотичних чинників на живий організм. Оскільки саме міокард є найголовнішим органом всіх систем. Саме дослідження його фізіологічних змін дасть можливість більш глибоко зрозумі-

ти стан штучного гіпобіозу та допоможе зробити попередні висновки, щодо його безпечності. Також, останніми досить вагомими дослідженнями стану штучного гіпобіозу є зміни, що відбуваються в дихальному ланцюзі за дії гіпоксигіперкапнії [3]. Показано, що за штучного гіпобіозу пригнічується мітохондріальне дихання та спостерігається часткове роз'єднання спряження процесів окиснення і фосфорилування для мітохондрій гепатоцитів при запуску як з I, так і з II комплексу, а кардіоіоцитів – переважно при запуску з I комплексу. Встановлено, що за штучного гіпобіозу підвищується НАДН-КоQ-оксидоредуктазна активність (в середньому на 34,6 %) внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів та знижується її цитохромоксидазна активність на 30,1 %, що узгоджується зі зменшенням на 28,3 % вмісту цитохромів a+a<sub>3</sub>, а також збільшується Н<sup>+</sup>-АТФ-азна активність на 18,8 %. Для внутрішньої мембрани мітохондрій кардіоіоцитів встановлено зниження НАДН-КоQ-оксидоредуктазної активності на 26,1 %, а цитохромоксидазна та Н<sup>+</sup> АТФ-азна активності при цьому не змінюються. Досліджені показники відновлюються через 24 год після дії чинників штучного гіпобіозу [1].

### 2. Літературний огляд

Оскільки, на сьогоднішній день дослідження стану штучного гіпобіозу, є відкритим питанням, яке ще необхідно деталізовано досліджувати, щоб перей-

ти на етап клінічних випробувань. Тому, необхідно дослідити зміни в ключових органах, а саме в найпо-тужнішому та найвідповідальнішому м'язі організму – в міокарді [2]. Найбільш деталізованим не ін-вазійним методом дослідження функціональних змін серця є магнітно-резонансне дослідження. Даний метод являє собою метод діагностики, заснований на явищі магнітного резонансу. Під впливом магнітного поля відбувається збудження ядер атомів водню і виділення енергії. Це дозволяє отримати картинку на екрані монітора.

Даний метод дослідження став широко засто-совуватися тільки з кінця 20 століття. Апарат МРТ дає пошарові розрізи серця в різних площинах. Людина або тварина при цьому перебуває в оточенні силь-ного магнітного поля. Доповненням при діагно-стиці стану серця є коронарографія (коронарографіч-ний метод дослідження). Це рентгенологічний метод дослідження артеріальних судин серця із застосуван-ням рентгеноконтрастної речовини, яке дозволяє ви-являти місце, ступінь і характер звуження внутріш-нього просвіту артерій. Цей високоінформативний метод діагностики застосовується для уточнення діа-гнозу хворого з ІХС (ішемічною хворобою серця). Він дозволяє лікарю вибрати найбільш підходящу та-ктику лікування серцевого захворювання, яке може призводити до тяжких ускладнень [3]. Тому, саме за допомогою даних методів ми дослідили стан міокар-да за дії гіпоксигіперкапнії [4].

### 3. Мета та задачі дослідження

Мета досліджень – дослідити стан серцевого м'яза щурів за штучного гіпобіозу коронарографіч-ним та магнітно-резонансним методом.

Для реалізації даної мети були поставлені на-ступні задачі:

1. Провести коронарографічне дослідження магістральних судин міокарда щурів у стані штучно-го гіпобіозу та порівняти їх з показниками контроль-ної групи.

2. Оцінити зміни в об'ємі камер серця щурів за штучного гіпобіозу.

3. Дослідити скорочувальну здатність міокарда щурів за гіпоксигіперкапнії.

### 4. Матеріали та методи досліджень

Експерименти проводилися відповідно до ви-мог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, Франція, 1985 р.), за загальними етичними принципами експе-риментів на тваринах, ухваленими І національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

У дослідях використовували білих безпород-них щурів-самців масою 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Тварин було поділено на дві групи: 1<sup>-а</sup> – контрольна (інтактні тварини), 2<sup>-а</sup> – стан штучного гіпобіозу (дослідна група). У кожній групі тварин було по 7 щурів.

Стан штучного гіпобіозу створювали згідно методу Бахметьева-Джайя-Анжуса [5] за дії факторів

гіперкапнії, гіпоксії і гіпотермії. Для введення в стан штучного гіпобіозу тварин поміщали в герметично закрити камеру, об'єм якої становив 3 дм<sup>3</sup> за темпе-ратури навколишнього середовища +3 – +4 °С. Про-тягом перебування тварин у камері за таких умов змінюється як температура, так і склад газового сере-довища: розвивається гіперкапнія (зростає вміст вуг-лекислого газу) та гіпоксія (зменшується рівень кис-ню). Дослідження проводились двома медичними методами структурної діагностики:

– магнітно-резонансної томографії;

– комп'ютерної томографії з контрастуванням

Магнітно-резонансне дослідження серця щурів проводили на магнітно-резонансному томографі Achieva 1.5 T, виробництва компанії Philips Medical Systems Nederland B.V.

Коронарографічне дослідження серця щурів проводили на рентгенівському комп'ютерному то-мографі Brilliance CT 64-зрізової конфігурації, ви-рощення компанії Philips Medical Systems (Cleveland), Inc.

Коронарографія – інвазивний метод рентгено-графічною візуалізації коронарних (вінцевих) артерій серця (власне, їх просвіту) після селективного інтра-коронарного введення рентгеноконтрастної речовини (ультравіст 370, виробництва Bayer Pharma AG, Ні-меччина). Контрастну речовину щурам вводили в хвостову вену за попередньовстановленим катетером.

### 5. Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведених досліджень за допо-могою магнітно-резонансного томографа було вста-новлено значне зниження частоти серцевих скоро-чень міокарда щурів у стані штучного гіпобіозу (в шість разів, порівняно з контролем). Також спосте-рігалось незначне зменшення об'єму серцевого м'яза щурів за дії гіпобіотичних чинників, як пока-зано на рис. 1.

На рис. 1 показані суттєві зміни міокарда щура дослідної групи, де чітко видно, що стінки судин значно звужені, порівняно з контрольною. Крім того, було встановлено, що процеси кровотворення проті-кають нормально, порівняно з контрольною. Перед-сердя та шлуночки серця досліджуваної групи щурів мали менший об'єм, ніж контрольної. Це пояснюєть-ся зниженням фізіологічних функцій у стані штучно-го гіпобіозу: падає температура тіла, зменшується ча-стота серцебиття, знижується частота дихання [6]. Також, спостерігалось зниження амплітуди серцевого скорочення у дослідної групи. Тобто серце функці-онує за дії гіпобіотичних умов не в повну силу, що є досить позитивним, оскільки, при проведенні опера-тивних втручань непотрібно було б підключати «штучне серце». Анатомічні зміни міокарда щура у стані штучного гіпобіозу не було виявлено [6].

При проведенні коронарографічного дослі-дження магістральних судин серця щурів у стані штучного гіпобіозу було показано значне зниження швидкості судинного русла щурів у стані штучного гіпобіозу на 4 секунди, порівняно з контрольною (рис. 2).



Рис. 1. Візуалізація серця щурів у стані штучного гіпобіозу, n=7

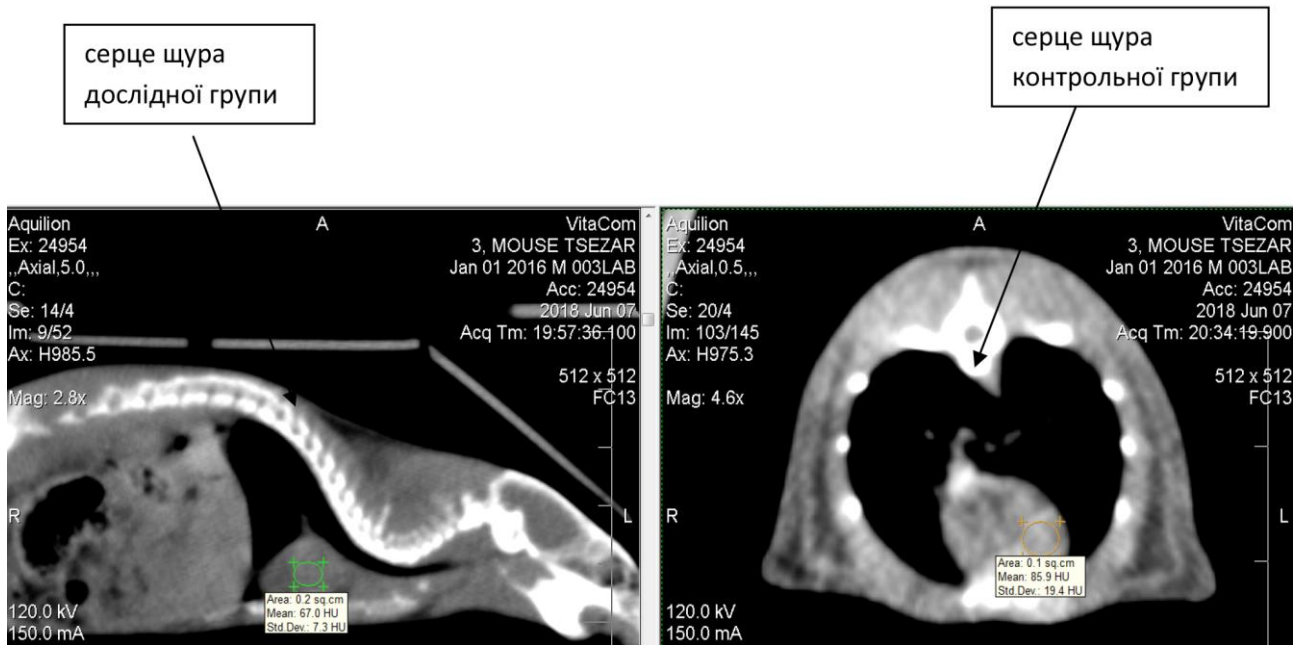


Рис. 2. Коронарографічне дослідження магістральних судин міокарда щура за дії гіпобіотичних чинників, n=7

Даний показник вимірювався за швидкістю досягання контрастної речовини магістральних судин серця [7]. У контрольній групі даний показник був 6 секунд, а в дослідній 20 секунд. Тому, можна достовірно вважати, що швидкість судинного русла у стані штучного гіпобіозу в 3 рази нижча. Це пояснюється, насамперед, зниженням температури тіла та дією таких факторів, як: гіпоксія та гіперкапнія [8]. Тому це, вірогідно, в майбутньому дасть новий поштовх хірургам проводити навіть такі складні оперативні втручання, як: балонна ангіопластика коронарних артерій, коронарне стентування судин, тощо [9].

**6. Висновки**

1. Було проведено коронарографічне дослідження

магістральних судин міокарда щурів у стані штучного гіпобіозу. Дослід показав значне звуження ключових судин серця щурів у дослідній групі щурів. Швидкість досягання контрастною речовиною судинного русла була меншою в 3 рази у групи щурів за дії гіпобіотичних чинників [10].

2. Було встановлено значне зменшення загального об'єму серця та зменшення камер серця щурів у стані штучного гіпобіозу. Також, візуально було видно, що у дослідній групі була менша амплітуда серцевого скорочення [11].

3. В результаті проведених досліджень було встановлено зменшення скорочувальної здатності серцевого м'яза щурів за дії гіпобіотичних чинників в шість разів, порівняно з контрольною [12].

**Література**

1. Морозова В. І. Функціональна активність мітохондрій гепатоцитів та кардіоміоцитів щурів за штучного гіпобіозу: автореф. дис. ... канд. біол. наук. Київ, 2013. 21 с.
2. Алохин Ю. С., Иванов К. П. Модель зимней спячки у незимнесящего млекопитающего при охлаждении его мозга до 1–4 °С: тез. докл. междунар. конф. // Адапт. организма к природ. и экосоц. условиям среды. Магадан, 1998. С. 6–7.
3. Aptamer-Based Isolation and Subsequent Imaging of Mesenchymal Stem Cells in Ischemic Myocard by Magnetic Resonance Imaging / Schäfer R. et. al. // R6Fo– Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren. 2007. Vol. 179, Issue 10. P. 1009–1015. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2007-963409>
4. Вихованець В. І., Мельничук С. Д. Історія розвитку моделей штучного пригнічення життєдіяльності живих організмів // Науковий вісник НАУ. 2008. № 127. С. 65–68.
5. Калабухов Н. И. Спячка млекопитающих: монография. Москва: Наука, 1985. 168 с.
6. Мельничук С. Д., Вихованець В. І. Вплив умов штучного гіпобіозу на енергетичний обмін у щурів // Український біохімічний журнал. 2005. Т. 77, № 3. С. 131–135.
7. Мельничук С. Д., Мельничук Д. О. Гіпобіоз тварин (молекулярні механізми та практичне значення для сільського господарства і медицини): монографія. Київ: Видавничий центр НАУ, 2007. 220 с.
8. Мельничук Д. О., Мельничук С. Д., Арнаута О. В. Влияние углекислотной среды на сохранность эритроцитов в консервированной крови животных // Научный вестник НАУ. 2004. № 75. С. 163–165.
9. Мельничук С. Д. Основні показники кислотно-основного стану крові та обмінних процесів у разі гіпобіозу та загальної анестезії за ампутації кінцівки // Український біохімічний журнал. 2001. Т. 73, № 6. С. 80–83.
10. Мельничук С. Д., Роговський С. П., Мельничук Д. О. Особливості кислотно-лужної рівноваги та азотого обміну в організмі щурів за умов штучного гіпобіозу // Український біохімічний журнал. 1995. Т. 67, № 4. С. 67–75.
11. Мельничук С. Д., Вихованець В. І. Вплив умов штучного гіпобіозу на енергетичний обмін у щурів // Український біохімічний журнал. 2005. Т. 11, № 3. С. 131–135.
12. Биохимия: учебник / ред. Е. С. Северин. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.

*Дата надходження рукопису 22.05.2018*

**Уманська Анна Олександрівна**, аспірант, кафедра біохімії імені академіка М. Ф. Гулого, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041

E-mail: [ann.umanska@ukr.net](mailto:ann.umanska@ukr.net)

**Мельничук Дмитро Олексійович**, доктор біологічних наук, професор, академік НАН та НААН України, голова громадської організації, Громадська організація «Рада Героїв України в АПК», вул. Солом'янська, 2а, м. Київ, Україна, 02000

E-mail: [kalachnyuk\\_liliya@nubip.edu.ua](mailto:kalachnyuk_liliya@nubip.edu.ua)

**Калачнюк Лілія Григорівна**, доктор біологічних наук, професор, академік Академії наук вищої освіти України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, кафедра біохімії і фізіології тварин ім. акад. М. Ф. Гулого, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041

E-mail: [kalachnyuk\\_liliya@nubip.edu.ua](mailto:kalachnyuk_liliya@nubip.edu.ua)