

МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ ЦИКЛОФОСФАМИДА

Е.М. Евгеньева^{1,*}, А.В. Черномордова², С.В. Оковитый¹, А.Н. Куликов²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

В статье представлены результаты воспроизведения циклофосфановой модели сердечной недостаточности. В исследовании использовались беспородные мыши массой 18–26 г на начало эксперимента. Все мыши были разделены на две группы по 10 животных. Первой группе вводили внутривенно циклофосфамид в дозе 15 мг/кг, пятикратно в течение 21 дня (1-й, 5-й, 10-й, 15-й и 21-й день). Вторая группа — интактные животные. На животных выполнялась ЭхоКГ дважды: исходно до эксперимента (1-я точка) и через неделю после последнего введения (2-я точка, 28-й день). Представленная экспериментальная модель может быть полезна для исследования методов профилактики лекарственной токсичности, а также как модель сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: эхокардиография, нарушение функции сердца, поражение правого желудочка

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Евгеньева Е.М., Черномордова А.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Моделирование сердечной недостаточности при помощи циклофосфамида. *Биомедицина*. 2024;20(3E):182–186. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-182-186>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 05.08.2024

Опубликована 01.11.2024

MODELING OF HEART FAILURE WITH CYCLOPHOSPHAMIDE

Ekaterina M. Evgenieva^{1,*}, Alexandra V. Chernomordova²,
Sergey V. Okovityi¹, Alexander N. Kulikov²

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

² First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
of the Ministry of Health Care of Russia

197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo Str., 6–8

The article presents the results of reproduction of the cyclophosphane model of heart failure. Outbred mice weighing 18–26 g at the onset of the experiment were used. All mice were divided into two groups with 10 animals in each. The first group was injected intraperitoneally with cyclophosphamide at a dose of 15 mg/kg, five times for 21 days (day 1, 5, 10, 15, and 21). The second group was intact animals. EchoCG was performed on the animals twice: baseline before the experiment (point 1) and one week after the last injection (point 2, day 28). The presented experimental model may be used for the study of drug toxicity prevention methods, as well as a model of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction.

Keywords: echocardiography, heart dysfunction, right ventricle damage

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Evgenieva E.M., Chernomordova A.V., Okovityi S.V., Kulikov A.N. Modeling of Heart Failure with Cyclophosphamide. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):182–186. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-182-186>

Submitted 15.04.2024

Revised 05.08.2024

Published 01.11.2024

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. СН характеризуется эпизодами обострений, приводящими к снижению качества жизни, повышению риска госпитализации и преждевременной смертности [1].

Несмотря на достижения в лечении, прогноз у этой группы больных остаётся неблагоприятным, что требует дальнейших исследований, направленных на поиски эффективных средств лечения СН. Внедрение новых методов требует достаточной доказательной базы, включающей доклинические исследования на экспериментальных моделях патологии у животных.

Циклофосамид — химиотерапевтическое средство (алкилирующий агент), вызывающее прямое повреждение эндотелия и кардиомиоцитов [5]. Воспроизведение кардиотоксического эффекта циклофосамида важно не только для моделирования СН, но и для исследования возможностей профилактики неблагоприятного воздействия данного лекарства на сердечно-сосудистую систему.

Цель работы — воспроизведение циклофосфановой модели СН у мышей и оценка её результативности с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материалы и методы

В литературных источниках для моделирования СН используют следующие схемы: у мышей с внутрибрюшинным вве-

дением циклофосамида в дозе 200 мг/кг однократно [7], у крыс с пероральным введением циклофосамида в дозе 1,5 мг/мл 3 раза в неделю на протяжении 3 мес. [2]. Первая схема моделирования используется в экспериментах сроком не более недели, вторая — при возможностях длительного моделирования и наблюдения. Нами была предложена оригинальная схема моделирования СН, пригодная для средних сроков наблюдения.

В исследовании использовались беспородные мыши массой 18–26 г на начало эксперимента. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Все мыши были разделены на две группы по 10 животных. Первой группе вводили внутрибрюшинно циклофосамид в дозе 15 мг/кг, пятикратно в течение 21 дня (1-й, 5-й, 10-й, 15-й и 21-й день). Вторую группу составили интактные животные.

На животных дважды выполнялось ЭхоКГ: исходно до эксперимента (1-я точка) и через неделю после последнего введения (2-я точка, 28-й день).

Исследование животных проводили под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). При ЭхоКГ в М-режиме измеряли: конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ) (КДР, КСР,

мм); размер межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд, мм), размер задней стенки в диастолу (ЗСд, мм). Рассчитывали: показатели сократимости ЛЖ — фракцию укорочения ($ФУ=(КДР-КСР)/КДР \times 100, \%$) и фракцию выброса ($ФВ=(КДО-КСО)/КДО \times 100, \%$) по Тейхольцу. В В-режиме измеряли: передне-задний размер левого предсердия (ЛПП, мм), конечно-диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм), поперечные и вертикальные размеры левого и правого предсердий (ЛПП, ЛПДл, ППП, ППДл, мм), систолическую экскурсию митрального кольца (MAPSE, мм), систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE, мм).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета STATISTICA. При оценке значимости

различий между исследуемыми группами проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Шапиро — Уилка.

Для оценки различий между выборками с нормальным распределением применяли двусторонний дисперсионный анализ повторных измерений с последующим тестом множественного сравнения Тьюки HSD.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения у животных контрольной группы значимых изменений массы тела и данных ЭхоКГ не произошло. У животных опытной группы к моменту наступления 2-й контрольной точки отмечено значимое увеличение массы тела, увеличение внутренних размеров ЛЖ (КДР и КСР), уменьшение передне-заднего размера ЛП

Таблица. Динамика показателей ЭхоКГ в опытной и контрольной группах

Table. Dynamics of EchoCG indices in the experimental and control groups

Показатели	Фон		Модель	
	Циклофосфамид	Контроль	Циклофосфамид	Контроль
Масса, г	22,7±1,96	23,33±1,00	25,90±2,13 ¹	24,56±2,19
КДР ЛЖ, мм	3,34±0,23	3,62±0,35	3,6±0,26 ¹	3,61±0,33
КСР ЛЖ, мм	1,77±0,16	2,04±0,31	2,13±0,22 ¹	2,21±0,11
МЖПд	0,87±0,09	0,82±0,24	0,87±0,19	0,85±0,03
ЗСд	0,69±0,14	0,78±0,13	0,61±0,08	0,67±0,09
ФУ	46,87±4,10	44,66±6,01	41,5±1,11	40,36±5,22
ФВ (Т)	83,86±3,54	81,47±5,89	78,82±1,17	77,17±5,83
ПЖ, мм	1,77±0,05	1,83±0,22	1,83±0,15	1,93±0,22
ЛП, мм	2,18±0,21	1,99±0,18	1,85±0,20 ^{1,2}	2,19±0,11
MAPSE	0,82±0,17	0,68±0,04	0,59±0,08	0,86±0,15
TAPSE	1,13±0,11	1,06±0,08	0,77±0,09 ^{1,2}	1,05±0,11
ЛПП, мм	2,57±0,29	2,64±0,11	2,41±0,21	2,46±0,27
ЛПДл, мм	2,83±0,24	2,96±0,29	2,45±0,38	2,57±0,25
ППП, мм	1,85±0,2	1,99±0,19	1,97±0,14	1,93±0,19
ППДл, мм	2,22±0,14	2,38±0,15	2,14±0,28	2,2±0,17

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение показателя группы, m — среднее квадратическое отклонение. В надстрочном индексе: ¹ — $p < 0,01$ в сравнении с 1-й точкой группы циклофосфамида; ² — $p < 0,05$ в сравнении со 2-й точкой группы контроля.

Note: data are presented as $M \pm m$, where M — arithmetic mean of the group index, m — standard deviation. In superscript: ¹ — $p < 0.01$ in comparison with point 1 of cyclophosphamide group; ² — $p < 0.05$ in comparison with point 2 of control group.

и TAPSE (табл.). При этом размер левого предсердия и величина TAPSE у животных опытной группы оказались ниже, чем у мышей из группы контроля.

Увеличение ЛЖ и снижение сократимости ПЖ (снижение TAPSE) могут свидетельствовать о развитии циклофосамид-индуцированной кардиомиопатии, а рост массы тела животных — о возможной задержке жидкости, свойственной сердечной недостаточности. Отсутствие значимого снижения ФВ ЛЖ не противоречит понятию циклофосамид-индуцированной кардиотоксичности, т. к. хорошо известно, что у большинства пациентов с этим осложнением высокодозной химиотерапии наблюдается преимущественно диастолическая СН [6]. Увеличение размеров ЛЖ при неизменной толщине стенок предполагает увеличение массы миокарда ЛЖ, так-

же свойственное циклофосамидной кардиомиопатии [4].

Следует отметить, что нами впервые для оценки результативности «циклофосамидной» модели СН применена ЭхоКГ, которая может дать ценную информацию не только о ремоделировании сердца, но и о гемодинамике экспериментальных животных. Предыдущие модели опирались только на патоморфологические данные [3].

Закключение

Воспроизведена циклофосфановая модель сердечной недостаточности на мышах, для контроля результативности которой использована ЭхоКГ. Модель может быть полезна для исследования методов профилактики лекарственной токсичности, а также как модель сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ларина В.Н., Кокорин В.А., Ларин В.Г., Лунев В.И., Суворова Н.А., Скиба И.К., Щербина Е.С. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновлённого консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5581. [Larina V.N., Kokorin V.A., Larin V.G., Lunev V.I., Suvorova N.A., Skiba I.K., Shcherbina E.S. Dekompensatsiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: novyy vzglyad na problemu v svete obnovlennogo konsensusa ekspertov Evropeyskogo obshchestva kardiologov [Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2023;28(12):5581. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5581
2. Attia A.A., Sorour J.M., Mohamed N.A., Mansour T.T., Al-Eisa R.A., El-Shenawy N.S. Biochemical, histological, and ultrastructural studies of the protective role of vitamin E on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in male rats. *Biomedicines*. 2023;11(2):390. DOI: 10.3390/biomedicines11020390
3. Hassanein E.H.M., Abd El-Ghafar O.A.M., Ahmed M.A., Sayed A.M., Gad-Elrab W.M., Ajarem J.S., Allam A.A., Mahmoud A.M. Edaravone and aceto-vanillone upregulate Nrf2 and PI3K/Akt/mTOR signaling and prevent cyclophosphamide cardiotoxicity in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:5275–5288. DOI: 10.2147/DDDT.S281854
4. Hopkins H.A., Betsill W.L. Jr., Hobson A.S., Looney W.B. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in the rat. *Cancer Treat. Rep.* 1982;66(7): 1521–1527.
5. Iqbal A., Iqbal M.K., Sharma S., Ansari M.A., Najmi A.K., Ali S.M., Ali J., Haque S.E. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*. 2019;218:112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
6. Lin C.J., Vader J.M., Slade M., DiPersio J.F., Westervelt P., Romee R. Cardiomyopathy in patients after posttransplant cyclophosphamide-based hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2017;123(10): 1800–1809. DOI: 10.1002/cncr.30534
7. Liu K., Ren X.-M., You Q.-S., Gu M.-M., Wang F., Wang S., Ma C.-H., Li W.-N., Ye Q. Ameliorative effect of danggui-buxue decoction against cyclophosphamide-induced heart injury in mice. *BioMed Research International*. 2018;8503109:10. DOI: 10.1155/2018/8503109

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евгеньева Екатерина Максимовна*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: ekaterina.evgenieva@spcpcu.ru

Ekaterina M. Evgenieva*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: ekaterina.evgenieva@spcpcu.ru

Черномордова Александра Владимировна, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;

e-mail: sasha_chernomord@mail.ru

Alexandra V. Chernomordova, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: sasha_chernomord@mail.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Sergey V. Okovitiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Куликов Александр Николаевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;

e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Alexander N. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author