

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У МЫШЕЙ

Д.С. Кульчановская^{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 изложены результаты апробации модели формирования сердечной недостаточности у лабораторных животных путём однократного введения амилоидогена. В качестве биомodelей использовались белые беспородные мыши, которые были разделены на интактную и экспериментальную группы. Животным из экспериментальной группы однократно вводился амилоидоген, содержащий гомогенат миокарда мыши для воспроизведения выраженного кардиопатического эффекта. Структурно-функциональные изменения миокарда отслеживали при помощи эхокардиографии. Результаты исследования показали, что у животных из экспериментальной группы наблюдалось ремоделирование сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии и сократительная дисфункция обоих желудочков, свидетельствующие о формировании сердечной недостаточности.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, амилоидоген, сократительная дисфункция миокарда, гипертрофия левого желудочка

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кульчановская Д.С., Черномордова А.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Экспериментальное моделирование сердечной недостаточности у мышей. *Биомедицина*. 2024;20(3):84–88. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-84-88>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 03.06.2024

Опубликована 10.09.2024

EXPERIMENTAL MODELING OF HEART FAILURE IN MICE

Daria S. Kulchanovskaya^{1,*}, Alexandra V. Chernomordova²,
Sergey V. Okovitiy¹, Aleksandr 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 testing a heart failure model in laboratory animals by single administration of amyloidogen. White outbred mice were used as biомodels, which were divided into intact and experimental groups. Animals from the experimental group were once injected with amyloidogen containing mouse myocardial homogenate to reproduce a pronounced cardiopathic effect. Structural and functional changes of the myocardium were monitored using echocardiography. According to the results obtained,

animals in the experimental group demonstrated a remodeling of the heart similar to restrictive cardiomyopathy and a myocardial dysfunction of both ventricles, indicating the formation of heart failure.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, amyloidogen, myocardial contractile dysfunction, left ventricular hypertrophy

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

For citation: Kulchanovskaya D.S., Chernomordova A.V., Okovitiy S.V., Kulikov A.N. Experimental Modeling of Heart Failure in Mice. *Journal Biomed.* 2024;20(3):84–88. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-84-88>

Submitted 15.04.2024

Revised 03.06.2024

Published 10.09.2024

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни сердца остаются лидирующей причиной смертности во всём мире на протяжении 20 лет, поэтому поиск и изучение новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной задачей современной медицины. Сердечная недостаточность является наиболее распространённым клиническим синдромом, возникающим как исход многих сердечно-сосудистых расстройств [3]. Для разработки новых методов профилактики и терапии сердечной недостаточности необходимо использовать релевантную экспериментальную модель с соответствующими патологическими изменениями сердца. Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) — поражение сердца, обусловленное внеклеточным отложением амилоида — фибриллярных белковых структур. Иногда процесс может быть локальным, например, амилоидоз предсердий, но чаще поражение сердца является элементом генерализованного процесса, вызванным опухолевым ростом, метаболическими нарушениями или системным воспалением [1]. Амилоидоз сердца — одна из причин развития тяжёлой, часто рефрактерной к лечению сердечной недостаточности рестриктивного типа.

Целью настоящего исследования является воспроизведение амилоидной модели формирования сердечной недостаточности путём однократного введения амилоидогена, с последующей оценкой формирования патологии сердца.

Материалы и методы

Для моделирования амилоидоза системного типа был выбран метод, предполагающий введение мышам амилоидогена в виде смеси, состоящей из нативного альбумина, полного адьюванта Фрейнда и гомогената миокарда мышей. В литературных источниках упоминается альтернативная методика моделирования без добавления гомогената миокарда сердца. Обе модели проявляются системным амилоидозом с преимущественным поражением сердца, почек, печени и селезёнки, однако первый метод характеризуется более выраженной альтерацией тканей сердца за счёт добавления гомогената миокарда, что связано с формированием аутоиммунного звена в патогенезе кардиомиопатии [2].

В исследовании использовались беспородные самки лабораторных мышей массой на начало эксперимента 18–25 г. Животные поступили из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в виварии в соответ-

ствии 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».

Животные были разделены на интактную и экспериментальную группы (по 10 особей в каждой). Экспериментальным животным однократно вводили амилоидоген в виде смеси, состоящей из нативного альбумина (40%), полного адъюванта Фрейнда (40%) и гомогената миокарда (20%), по 0,05 мл подкожно в 4 точки, расположенные в паховых и подмышечных областях, а также 0,05 мл внутривенно. Динамику структур и функциональных характеристик миокарда у животных обеих групп отслеживали при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ), которую выполняли дважды:

исходно (1-я точка) и через 4 недели (2-я точка) после введения амилоидогена.

ЭхоКГ выполняли с помощью ультразвуковой системы «Esaote MyLab». Исследование животных проводили при наркотизации хлоргидратом в дозировке 350 мг/кг. В М-режиме регистрировали: конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДРлж, КСРлж, мм); толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп, мм) и толщину задней стенки левого желудочка (Тзс, мм); плоскостную систолическую экскурсию митрального кольца (MAPSE), плоскостную систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE). В В-режиме регистрировали: поперечный и вертикальные размеры левого и правого предсердия (ЛПп, ЛПв, ППп, ППв, мм), поперечный размер левого и правого желудочка (ПЖп, ЛЖп, мм).

Таблица. Динамика ЭхоКГ-показателей в опытной и контрольной группах
Table. Dynamics of EchoCG parameters in experimental and control groups

Показатели	Амилоидоз		Контроль	
	1-я точка	2-я точка	1-я точка	2-я точка
Масса, мг	22,00±1,56	25,90±2,08 ²	22,78±2,05 ²	25,78±2,39
КДРлж, мм	3,73±0,28	3,54±0,17	3,65±0,36	3,61±0,33
КСРлж, мм	2,10±0,29	2,16±0,26	2,08±0,31	2,16±0,33
Тмжп, мм	0,86±0,24	1,15±0,16 ^{2,3}	0,83±0,24	0,84±0,08
Тзс, мм	0,68±0,19	0,80±0,19	0,79±0,13	0,64±0,12
ФУ, %	43,84±5,56	35,76±2,20 ⁴	44,13±6,12	40,36±5,22
ФВ, %	80,71±5,40	72,14±2,83 ⁴	80,94±5,99	77,17±5,83
ПЖп, мм	1,86±0,19	2,10±0,11 ⁴	1,81±0,22	1,93±0,22
ЛЖп, мм	2,24±0,26	2,28±0,21	2,04±0,27	2,16±0,13
MAPSE	0,69±0,15	0,60±0,08 ²	0,71±0,11	0,86±0,15
TAPSE	1,12±0,15	0,78±0,11 ^{2,4}	1,07±0,07	1,01±0,16
ЛПп, мм	2,65±0,19	2,86±0,27 ²	2,63±0,27	2,46±0,27
ЛПв, мм	3,07±0,32	2,89±0,22 ²	2,99±0,29	2,57±0,25
ППп, мм	1,97±0,23	2,13±0,27	2,00±0,20	1,92±0,19
ППв, мм	2,38±0,53	2,48±0,17 ¹	2,36±0,14	2,20±0,17

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое показателя в группе, m — среднеквадратическое отклонение. В надстрочном индексе: ¹ — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля (2-я точка); ² — $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля (2-я точка); ³ — $p < 0,05$ в сравнении с экспериментальной группой (1-я точка); ⁴ — $p < 0,01$ в сравнении с экспериментальной группой (1-я точка).

Note: data are presented as $M \pm m$, where M — arithmetic mean of the index in the group, m — standard deviation. In superscript: ¹ — $p < 0.05$ in comparison with the control group (point 2); ² — $p < 0.01$ in comparison with the control group (point 2); ³ — $p < 0.05$ in comparison with the experimental group (point 1); ⁴ — $p < 0.01$ in comparison with the experimental group (point 1).

Рассчитывали: показатели сократимости левого желудочка — фракцию укорочения (ФУ, %) и фракцию выброса (ФВ, %).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 8 («GraphPad Software», США). Проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Андерсона — Дарлинга, для оценки различий между выборками с нормальным распределением применяли двусторонний дисперсионный анализ повторных измерений Mixed Model, в качестве апостериорного теста был выбран тест Шидака.

Результаты и их обсуждение

Исходно обследуемые группы животных не отличались по величине массы тела и эхокардиографическим показателям. За период наблюдения у животных интактной группы отмечалось увеличение массы тела, но структурные и функциональные показатели сердца не изменились. У животных экспериментальной группы через 4 недели (2-я точка) также наблюдалось достоверное увеличение массы тела, но после введения амилоидогена отмечены выраженные изменения структуры и функции

сердца (табл.). Произошло значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки (Тмжп) и ухудшение показателей сократимости левого и правого желудочка (ФУ, ФВ и TAPSE). В сравнении с группой контроля у мышей исследуемой группы отмечено существенное увеличение размеров предсердий (ЛПп, ЛПв, ППв) и снижение показателей продольной сократимости обоих желудочков (MAPSE, TAPSE).

Таким образом, ремоделирование сердца в экспериментальной группе характеризовалось концентрической гипертрофией левого желудочка в сочетании с увеличенными предсердиями, что характерно для рестриктивной кардиомиопатии. Признаки сократительной дисфункции миокарда свидетельствуют в пользу формирования сердечной недостаточности.

Выводы

Введение амилоидогена мышам привело к структурно-функциональной перестройке сердца, типичной для амилоидной кардиомиопатии. Указанная модель может быть использована для исследования механизмов формирования рестриктивной сердечной недостаточности и подходов к её лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):430–457. [Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. Amiloidoz serdtsa: vzglyad terapevta i kardiologa [Cardiac amyloidosis: A therapist and cardiologist's view]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [Archives of Internal Medicine]. 2020;10(6):430–457. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
2. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Кабисов О.Т. Сравнительная оценка двух моделей экспериментального кардиопатического амилоидоза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;(3):101–105. [Sokolovsky N.V., Brin V.B., Kozurev K.M., Kabisov O.T. Sravnitel'naya otsenka dvukh modeley eksperimental'nogo kardiopaticheskogo amiloidoza [Comparative evaluation of two models of experimental cardiopathic amyloidosis]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2015;(3):101–105. (In Russian)].
3. McDonagh T.A., Marco M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;(42):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кульчановская Дарья Сергеевна*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: darya.kulchanovskaya@spcpu.ru

Daria S. Kulchanovskaya*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: darya.kulchanovskaya@spcpu.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. Okovityi, 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

Aleksandr 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