



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43207 (13) A

(51) 7 A61B10/00, G09B23/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

#### (54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ МЕМБРАНОДЕСТРУКТИВНИХ АРИТМІЙ СЕРЦЯ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

(21) 2001042352

(22) 09.04.2001

(24) 15.11.2001

(33) UA

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович, Козловський Вадим Олексійович, Гарабурда Ольга Георгіївна, Ньюшко Олег Вікторович

(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, UA

(57) Спосіб моделювання мембранодеструктивних аритмій серця у експериментальних тварин, шля-

хом активації перекисного окислення ліпідів, пошкодження клітинних мембран та утворення внутріклітинного іонного дисбалансу, який **відрізняється** тим, що експериментальним тваринам послідовно внутрішньовенно через кожну 1 хв вводять 10% розчин аскорбінової кислоти в дозі 50 мг/кг, 1% розчин сульфату заліза в дозі 10 мг/кг та 10% розчин хлориду кальцію в дозі 100 мг/кг, а антиаритмічні препарати, які досліджують, вводять за 3 хв до внутрішньовенної інфузії індукторів перекисного окислення ліпідів.

Винахід належить до медицини, а саме: до кардіології, - і стосується доклінічного дослідження ефективності антиаритмічних засобів.

У відповідності з протоколом Panlabs General Pharmacology Service Program фармацевтичні препарати, у яких передбачається наявність антиаритмічної активності, для занесення їх у клас власне антиаритмічних препаратів проходять тестування на тваринах, у яких аритмії серця ініціюють аритмогенними кардіотоксинами (аконітином, вератрином, строфантином, хлоридом барію або кальцію та ін.). Однак експериментальні моделі аритмій серця, які виникають внаслідок токсичного ураження клітин міокарду, не являються віддзеркаленням патологічних процесів, що сприяють формуванню вогнищ аритмогенезу у людей. Певною мірою адекватною моделлю аритмій серця можна вважати реперфузійну модель, яка базується на пошкодженні сарколеми міоцитів продуктами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до підвищеного проникнення в кардіоміоцити надмірної кількості іонів  $Ca^{2+}$ , інтрацелюлярного іонного дисбалансу та електричної нестабільності міокарду. Але відтворення реперфузійної моделі аритмій потребує торакотомії, штучної вентиляції легень, перев'язки коронарної артерії на 20 хв та наступної реперфузії. Значні травматичні пошкодження грубо змінюють біохімічні процеси в організмі експериментальних тварин, в тому числі і активність ПОЛ, що унеможливує лабораторне відображення їх реального розвитку та перебігу.

Відомий спосіб ініціації аритмій серця шляхом активації ПОЛ (Меерсон Ф.З., Белкина Л.М. Предупреждение аритмий сердца с помощью антиоксидантов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1986.- Вып. 6. - С. 3-9) полягає в тому, що експериментальній тварині внутрішньовенно вводять перекис водню та реєструють ЕКГ. Внаслідок активації ПОЛ та деструкції клітинної мембрани виникають короткочасні порушення провідності серця, що реєструється на ЕКГ у вигляді атріовентрикулярних блокад. Але ектопічні порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні тахікардії, фібриляція шлуночків і т. п.) при такій моделі не виникають, а відтак використання способу для оцінки ефективності антиаритмічних препаратів стає практично неможливим.

В основу винаходу "Спосіб модулювання мембранодеструктивних аритмій серця у експериментальних тварин" поставлене завдання шляхом внутрішньовенного введення індукторів ПОЛ відтворити природні патофізіологічні процеси (реакції Фентона та Хабера-Вейса), що призводять до довготривалої активації ПОЛ, значної та тривалої деструкції клітинних мембран з порушенням їх катіонтранспортної функції та ініціації ектопічних аритмій серця, які без фармакологічної корекції внутрішньоклітинного іонного дисбалансу неодмінно приводили б до появи фатальних аритмій серця та смерті експериментальних тварин. Поставлене завдання здійснюється способом моделювання ектопічних аритмій серця, що полягає у внутрішньо-

(19) UA (11) 43207 (13) A

венному введенні індукторів ПОЛ, пошкодженні його продуктами сарколеми кардіоміоцитів та в створенні внутрішньоклітинного іонного дисбаланса, який відрізняється тим, що експериментальній тварині внутрішньовенно послідовно через кожну 1 хв вводять 10% розчин аскорбінової кислоти в дозі 50 мг/кг, 1% розчин сульфату заліза в дозі 10 мг/кг та 10% розчин хлориду кальцію в дозі 100 мг/кг, а антиаритмічні препарати або антиоксиданти, які досліджують, вводять за 3 хв до внутрішньовенної інфузії індукторів ПОЛ.

Спосіб здійснюється таким чином: експериментальну тварину (щура, морську свинку) наркотизують нембуталом (40 мг/кг внутрішньочеревно), фіксують і реєструють ЕКГ в 2-му відведенні від кінцівок, після чого в стегнову вену вводять 10% розчин аскорбінової кислоти в дозі 50 мг/кг і знову записують ЕКГ. Через 1 хв в вену повільно вводять 1% розчин сульфату заліза в дозі 10 мг/кг, а ще через 1 хв - 10% розчин хлориду кальцію в дозі 100 мг/кг. Розчин хлориду кальцію вводять протягом 2 с, після чого у тварин контрольної групи здійснюють постійну реєстрацію ЕКГ до смерті тварини. В дослідних групах тварин внутрішньовенні інфузії антиаритмічних препаратів або антиоксидантів у відповідних дозах проводять за 3 хв до введення розчину аскорбінової кислоти.

Приклад. Після проведеного наркозу та реєстрації ЕКГ в стегнову вену щура контрольної групи вагою 200 г введено 0,1 мл 10% розчину аскорбінової кислоти. Частота серцевого ритму та форма

ЕКГ після інфузії аскорбінової кислоти не змінилися. Через 1 хв через ту ж вену повільно введено 0,2 мл 1% розчину сульфату заліза. На ЕКГ протягом 40 с змін в формі кривої не було, але на 2-й хвилині після інфузії амплітуда зубця Т значно підвищилась і прогресивно зростала, досягаючи амплітуди зубця R. В цей час внутрішньовенно протягом 2 с введено 0,2 мл 10% розчину хлориду кальція. Через 1 хв на ЕКГ зареєстровані ознаки порушення внутрішньошлуночкової провідності, а ще через 2 хв - повна атріовентрикулярна блокада з вузловим ритмом; внутрішньошлуночкова провідність нормалізувалась. Атріовентрикулярна блокада продовжувалась 2,5 хв, після чого ЕКГ стала нормальною. Але на 4 хв після інфузії хлориду кальцію з'явилися шлуночкові екстрасистоли, а ще через 40 с раптово виникла фібриляція шлуночків серця. Амплітуда безладних хвиль поступово знижувалась, і протягом 4 хв фібриляція шлуночків трансформувалась в асистолію серця. В фазі фібриляції настало також порушення дихання, а в фазу дрібно-хвильової фібриляції шлуночків - апное.

Спосіб моделювання мембранодеструктивної аритмії серця у експериментальних тварин відтворює ектопічні порушення ритму серця в 100% щурів; він технічно простий, економічно доступний, займає мало часу і може широко застосовуватись в лабораторіях експериментальної кардіології при доклічному дослідженні антиаритмічних препаратів та антиоксидантів.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---