РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 309 464** (13) **C1**

(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006106006/14, 26.02.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.02.2006

(45) Опубликовано: **27.10.2007 Бюл. № 30**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SU 893205 A, 05.05.1980. SU 1499395 A1, 07.08.1989. RU 99111557 A, 27.05.2001. АЛАБОВСКИЙ В.В. и др. Способ стимулирования сокращений сердца после кардиоплегии с верапамолом. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья». 2005, №21, с.15-21. Ben-Haim S.A. Prediction of immediate ventricular arrhythmias after coronary artery ligation. J Am Coil Cardiol 1992 Nov 1; 20(5):1270-6.**

Адрес для переписки:
394000, г.Воронеж, ул. Студенческая, 10, ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава РФ", Патентная служба

(72) Автор(ы):
Алабовская Светлана Николаевна (RU),
Винокуров Алексей Анатольевич (RU),
Алабовский Владимир Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава РФ" (RU)

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, к экспериментальной кардиологии. Моделируют фибрилляцию желудочков сердца в эксперименте путем введения в коронарные артерии раствора Рингера-Локка, содержащего 1 - 10 мМ хелатора ионов кальция в течение 2-4 секунд из расчета 0,3-0,5 мл/г влажной ткани. Способ позволяет повысить воспроизводимость фибрилляций желудочков сердца в эксперименте.

RU 2309464 C1

RU 2309464 C1

RUSSIAN FEDERATION

(19) **RU** (11) **2 309 464** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006106006/14, 26.02.2006**

(24) Effective date for property rights: **26.02.2006**

(45) Date of publication: **27.10.2007 Bull. 30**

Mail address:
394000, g.Voronezh, ul. Studencheskaja, 10, GOU VPO "Voronezhskaja gosudarstvennaja meditsinskaja akademija im. N.N. Burdenko Roszdrava RF", Patentnaja sluzhba

(72) Inventor(s):
Alabovskaja Svetlana Nikolaevna (RU),
Vinokurov Aleksej Anatol'evich (RU),
Alabovskij Vladimir Vladimirovich (RU)

(73) Proprietor(s):
GOU VPO "Voronezhskaja gosudarstvennaja meditsinskaja akademija im. N.N. Burdenko Roszdrava RF" (RU)

(54) METHOD FOR MODELING VENTRICLES FIBRILLATION IN EXPERIMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves introducing Ringer-Lock solution into coronary arteries containing 1-10 mM of calcium ions chelator during 2-4 s at a dose of 0.3-0.5 ml/g of wet tissue.

EFFECT: high ventricles fibrillation reproducibility.

RU 2309464 C1

RU 2309464 C1

Изобретение относится к биологии и медицине, преимущественно к кардиологии, и может быть использовано для изучения фибрилляции желудочков в эксперименте.

Одним из наиболее принятых способов моделирования фибрилляции желудочков является перевязка коронарной артерии у собак или у мелких животных, например крыс. У мелких животных фибрилляцию желудочков таким способом удается вызвать не более чем в половине случаев, даже при использовании современных устройств (например "Многоцелевое устройство для манипуляции у животных с закрытой грудной клеткой", рационализаторское предложение №331 от 12.09.1980 года, авторы А.Х.Коган, В.Р.Ройзман, П.Ф.Литвицкий [1, 2]). На крупных животных (собаки, свиньи) в целях вызывания фибрилляции желудочков также чаще всего используют метод высокой перевязки, моделируя тем самым острый инфаркт миокарда. У собак фибрилляцию желудочков удается вызывать не более чем в 6-60% экспериментов. Отрицательной стороной таких методов является низкая воспроизводимость фибрилляции желудочков, неэкономичность, сложность методов [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Кроме того, далеко не во всех случаях причиной развития фибрилляции желудочков является коронарный тромбоз или другое сужение коронарных артерий [10, 11, 12, 13]. Поэтому чаще всего прибегают к методу электрического раздражения миокарда или внутрисердечной инъекции больших доз хлорида кальция [14, 15]. Следует добавить, что эти методы очень далеки от реальных условий возникновления фибрилляции желудочков.

Цель изобретения - повышение воспроизводимости фибрилляции желудочков как на мелких животных (крысы), так и на крупных (собаки) животных. Для достижения указанной цели необходима кратковременная, 0,3-0,5 мл/г влажной ткани (в течение 2-4 секунд) перфузия коронарных артерий раствором Рингера-Локка, содержащим 1-10 мМ хелатора ионов кальция (ЭДТА, или этилендиамин тетраацетат, ЭГТА, или этилендиокси-диэтилендинитротетраацетат, ВАРТА, 1,2-бис(о-аминофенокси)этане-N,N,N,N-тетраацетат). Наиболее оптимальная концентрация ЭДТА (или ЭГТА, ВАРТА), применяемая для моделирования фибрилляции желудочков, лежит в пределах 1 - 10 мМ. Меньшая концентрация ЭДТА (или ВАРТА, ЭГТА) малоэффективна, использование концентрации выше 10 мМ ЭДТА (или ВАРТА, ЭГТА) вызывает асистолию или брадикардию. Воспроизводимость фибрилляции желудочков также зависит от скорости введения раствора, содержащего хелатор двухвалентного металла и должна составлять от 0,3 до 0,5 мл/г. Проведенные исследования показали, что частота развития фибрилляции желудочков сердца составляет не менее 85% и в отдельных сериях экспериментов достигает 100%.

Пример 1.

Под нембуталовым наркозом и при искусственной вентиляции легких у собак вскрывают грудную клетку и рассекают перикард. На эпикард накладывают биполярные электроды, соединенные с потенциометром Н3О3О-4. Через левую сонную артерию в полость левого желудочка вводят катетер диаметром 1,1-1,4 мм, соединенный с электроманометром и самописцем Н3О3О-4. В левую общую коронарную артерию вводят катетер диаметром 0,5-0,6 мм и в течение 2,0-4,0 секунд вводят раствор Рингера следующего состава (без хелатора двухвалентного металла): NaCl - 140 мМ; KCl - 5 мМ; NaH_2PO_4 - 1 мМ; TRIS - 2 мМ (pH 7,4), глюкозы - 11 мМ. В течение всего периода наблюдения (30 мин) фибрилляция желудочков не развилась.

Пример 2.

Отличается от примера 1 тем, что в состав раствора Рингера-Локка, вводимого в коронарную артерию, входит ЭДТА в концентрации 1 мМ, т.е. входящий в диапазон рекомендуемых концентраций. Для этого в левую общую коронарную артерию вводят катетер диаметром 0,5-0,6 мм и в течение 4,0 секунд вводят раствор Рингера-Локка следующего состава: NaCl - 140 мМ; KCl - 5 мМ; NaH_2PO_4 - 1 мМ; TRIS - 5 мМ (pH 7,4); 5 мМ ЭДТА, глюкозы - 11 мМ. В течение 10 секунд после введения раствора развивается фибрилляция желудочков в 85% экспериментов.

Пример 3.

Эксперименты проводились на изолированных сердцах белых крыс линии Wistar. Для этого под эфирным наркозом крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку и сердце помещали в охлажденный раствор.

В аорту вводили канюлю и со скоростью 10 мл/мин на 1 грамм влажной ткани подавали оксигенированный раствор (t=37°C) в течение 15 минут для стабилизации сократительной функции. Исходный раствор Рингера-Локка содержал: NaCl - 140 мМ; KCl - 5 мМ; NaH_2PO_4 - 1 мМ; TRIS - 5 мМ (pH 7,4), CaCl - 2 мМ, глюкозы - 11 мМ.

После периода адаптации через сердце пропускали раствор Рингера-Локка, не содержащий ионов кальция и имеющий в своем составе хелатор Ca^{2+} ЭДТА (1 мМ). Объем раствора, необходимого для инициирования фибрилляции желудочков, составлял 0,3 мл на 1 грамм влажной ткани сердца (что по времени составляло не более 4 секунд). Спустя 10-15 секунд после кратковременной перфузии бескальциевой средой, содержащей 5 мМ ЭДТА, наблюдалось развитие фибрилляции желудочков (в 85% экспериментов).

Пример 4.

Эксперименты проводились на изолированных сердцах белых крыс линии Wistar. Для этого под эфирным наркозом крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку и сердце помещали в охлажденный раствор.

В аорту вводили канюлю и со скоростью 10 мл/мин на 1 грамм влажной ткани подавали оксигенированный раствор (t=37°C) в течение 15 минут для стабилизации сократительной функции. Исходный раствор Рингера-Локка содержал: NaCl - 140 мМ; KCl - 5 мМ; NaH_2PO_4 - 1 мМ; TRIS - 5 мМ (pH 7,4). $CaCl_2$ - 2 мМ, глюкозы- 11 мМ.

После периода адаптации через сердце пропускали раствор Рингера-Локка, не содержащий ионов кальция и имеющий в своем составе хелатор Ca^{2+} ЭГТА (1 мМ). Объем раствора, необходимого для инициирования фибрилляции желудочков, составлял 0,3 мл на 1 грамм влажной ткани сердца (что по времени составляло не более 4 секунд). Спустя 10-15 секунд после кратковременной перфузии бескальциевой средой, содержащей 1 мМ ЭГТА, наблюдалось развитие фибрилляции желудочков (в 85% экспериментов).

Пример 5.

Эксперименты проводились на изолированных сердцах белых крыс линии Wistar. Для этого под эфирным наркозом крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку и сердце помещали в охлажденный раствор.

В аорту вводили канюлю и со скоростью 10 мл/мин на 1 грамм влажной ткани подавали оксигенированный раствор (t=37°C) в течение 15 минут для стабилизации сократительной функции. Исходный раствор Рингера-Локка содержал: NaCl - 140 мМ; KCl - 5 мМ; NaH_2PO_4 - 1 мМ; TRIS - 5 мМ (pH=7,4). $CaCl_2$ - 2 мМ, глюкозы - 11 мМ.

После периода адаптации через сердце пропускали раствор Рингера-Локка, не содержащий ионов кальция и имеющий в своем составе хелатор Ca^{2+} ВАРТА (1,2-бис(о-аминофенокси)этане-N,N,N,N-тетраацетат, 1 мМ). Объем раствора, необходимого для инициирования фибрилляции желудочков, составлял 0,3 мл на 1 грамм влажной ткани сердца (что по времени составляло не более 4 секунд). Спустя 10-15 секунд после кратковременной перфузии бескальциевой средой, содержащей 1 мМ ВАРТА, наблюдалось развитие фибрилляции желудочков (в 85% экспериментов).

Источники информации

1. Литвицкий П.Ф. Способ моделирования острой транзиторной коронарной недостаточности у крыс. Бюлл. Эксперим. Биол. Медицины. 1982, №8, С.120-121.

2. Л.И.Ольбинская, П.Ф.Литвицкий. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина. 1986. С.69.

3. Satinsky J., Kosowsky B., Lown B. Ventricular fibrillation induced by hypothalamic stimulation during coronary occlusion. Circulation. 1971. Suppl. 2. P.11-60.

4. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Nanas SN, Rapti A, Poyadjis A, Stathaki S, Moulopoulos SD. Effects of amiodarone on refractory ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: experimental study. J Am Coil Cardiol, 1994, Jan; 23(1):253-8.

5. Ben-Haim SA, Becker B, Gutterman DD, Edoute Y, Kaplinsky R, Paiti Y. Prediction

of immediate ventricular arrhythmias after coronary artery ligation. J Am Coil Cardiol, 1992, Nov 1; 20(5):1270-6.

6. Humphreys RA, Haist JV, Chakrabarti S, Feng Q, Arnold JM, Karmazyn M. Orally administered NHE1 inhibitor cariporide reduces acute responses to coronary occlusion and reperfusion. Am J Physiol, 1999, Feb; 276(2 Pt 2):H749-57.

7. Baczko I, Lepran I, Papp JG. Influence of anesthetics on the incidence of reperfusion-induced arrhythmias and sudden death in rats. J Cardiovasc Pharmacol, 1997, Feb; 29(2):196-201.

8. Sun W, Wainwright CL. The role of nitric oxide in modulating ischaemia-induced arrhythmias in rats.: J Cardiovasc Pharmacol, 1997, Apr; 29(4):554-62.

9. Sharif I, Kane KA, Wainwright CL. Endothelin and ischaemic arrhythmias-antiarrhythmic or arrhythmogenic? Cardiovasc Res, 1998, Sep; 39(3):625-32.

10. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина. 1985. С.13.

11. Friedman M., Manwaring J., Rosenman R. Instantaneous and sudden death: clinical and pathological differentation in coronary artery disease. J.A.M.A. 1973. 224. P.1319-1320.

12. Lown B., Desilva R., Reich P., Mirawski B. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death. Am. J.Psychiatr. 1980. V.137. №11. P.1325-1335.

13. Thomas A.C., Davies M.J., Popple A. Pathologisfs view of sudden cardiac death. In: "Sudden death." Eds. H.E.Kulberts, H.J.J.Wellens, 1980. P.34-48.

14. Генденштейн Э.И., Карская Л.А. О противоаритмическом действии магний-динатриевой соли ЭДТА. Кардиология. 1964. №5. С.88-91.

15. Кобрин В.И., Косицкий Г.И., Хаспекова Н.Б. Микроэлектродное исследование спонтанной дефибрилляции желудочков сердца. Кардиология. 1981. №10. С.67-71.

Формула изобретения

Способ моделирования фибрилляции желудочков в эксперименте, отличающийся тем, что для повышения воспроизводимости фибрилляции желудочков в коронарные артерии вводят раствор Рингера-Локка, содержащий 1 - 10 мМ хелатора ионов кальция в течение 2-4 с из расчета 0,3-0,5 мл/г влажной ткани.