

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії і екології
Кафедра біології людини та імунології

ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ОБ'ЄМНОЇ ШВИДКОСТІ
КРОВОТОКУ НА МОДЕЛІ ПЕРФУЗІЇ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ
МИШІ МЕТОДОМ ЛАНГЕНДОРФ

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти “магістр”

Виконала: здобувачка 2 курсу 211М групи
Спеціальності 091 Біологія*
Освітньо-професійної програми “Біологія”
Кудінова К.О.
Керівник доц. Бесчасний С.П.
Рецензент доц.

Херсон – 2021

ЗМІСТ

ВСТУП	3
 РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СЕРЦЯ ХРЕБЕТНИХ	
1.1. Морфологічні дані про будову серця.....	8
1.2. Основні властивості серцевого м'яза.....	11
1.2.1. Збудливість.....	11
1.2.2. Функції провідної системи.....	14
1.2.3. Скоротливість серцевого м'яза.....	15
1.3. Екстракардіальна регуляція.....	17
1.4. Гуморальна регуляція.....	19
 РОЗДІЛ 2. МЕТОД ЛАНГЕНДОРФА	
1.1. Пристрій для перфузії ізольованого серця миші.....	22
1.2. Виготовлення розчинів для перфузії серця.....	24
1.3. Експериментальний препарат «ізольоване серце».....	26
1.4. Підтримання скорочувальної активності ізольованого серця миші...29	29
 РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ	
3.1. Вплив різних вікових відмінностей.....	31
3.1.1. Вплив лінії мишей.....	32
3.2. Вікові та статеві зміни нормоксичної функції та ішемічної толерантності.....	33
3.3. Коронарно – судинна функція та реактивність.....	34
ВИСНОВКИ	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	38

ВСТУП

Актуальність теми: широка розповсюдженість серцево-судинних патологій в структурі захворюваності населення різних країн обумовлює необхідність вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку, а також вдосконалення методів лікування та профілактики. Окремий науковий інтерес у вказаному напрямку являє собою проведення експериментальних досліджень. Саме експеримент дає можливість не тільки детально дослідити патофізіологічні процеси в міокарді, який знаходиться у несприятливих умовах, але й оцінити ефективність різноманітних кардіопротективних впливів, а також встановити фундаментальні механізми, які лежать в їх основі.

Зручною моделлю для цих цілей є модель ізольованого серця. Основна перевага даних досліджень у порівнянні з роботами, що виконуються *in vivo*, полягає у тому, що міокард в такій моделі виведений з-під впливу регуляторних систем цілого організму. Це дає можливість виявити зміни біохімічних процесів та параметрів функціонування міокарда, які залежать виключно від порушень його структури та метаболізму.

Мета роботи – дослідити швидкість об'ємного кровотоку моделі ізольованого серця миші в умовах ішемії

Завдання дослідження:

1. Визначити основні особливості структурно – функціональної будови серця
2. Розглянути методику створення моделі ізольованого серця миші
3. Визначити вплив функціональних чинників на об'ємну швидкість кровотоку

Об'єкт – модель перфузії ізольованого серця миші

Предмет – об'ємна швидкість кровотоку ізольованого серця

Методи дослідження: Аналіз наукової літератури з тематики дослідження, аналіз методу ізольованого серця Лангендорф та спостереження за перебігом дослідження.

Практичне значення одержаних результатів: отримані внаслідок нашого дослідження результати можуть стати корисними та використовуватися під час клінічних випробувань лікарських препаратів для визначення їх впливу на серцевий ритм та об'ємний кровоток в умовах перфузії.

Структура роботи: Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаних джерел.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СЕРЦЯ ХРЕБЕТНИХ

Для підтримання сталості внутрішнього середовища у процесі еволюції виникла серцево-судинна система – складна транспортна мережа, яка займається переносом різноманітних речовин.

Центральним органом системи кровообігу є серце, основна функція якого – ритмічне нагнітання крові у судинну систему.

У процесі філогенетичного розвитку структурно-функціональна організація серця хребетних зазнає складні прогресивні перетворення.

Круглороті. У круглоротих з'являється серце як спеціальний м'язовий орган, що диференціювався з черевною пульсуючої ділянки головної судини. Воно складається з двох основних відділів – передсердя та шлуночка з незамкнутим навколосерцевим простором. Двокамерне серце круглоротих локалізоване у головній області. Система кровообігу незамкнена: кров з судин надходить у кров'яні синуси. У колоротих є ряд додаткових сердець, головним чином у венозній системі: воротне серце, каудальне серце.

Риби. У риб, серця яких також відносяться до двокамерних, з'являється артеріальний конус (у хрящових риб), або артеріальна цибулина (у кісткових риб) у місці виходу зі шлуночка артеріального ствола. Усі камери серця відділені одне від одного спеціальними клапанами, які дозволяють крові текти тільки в одному напрямку під час ритмічного скорочення серця.

Ссавці і людина. Найвищого розвитку серце досягає у ссавців. Функціональна перебудова серця як спеціалізованого м'язового органу в ході філогенезу приводила до ускладнення і вдосконалення його будови, до

зміни положення в організмі, а також до появи все більш складних взаємин з іншими системами органів.

Найбільш складною є будова серця приматів і, особливо, людини.

Серце людини має форму сплющеного конуса із закругленою верхівкою. Анатоми розрізняють три поверхні серця: передню, звернену до грудини і ребер (грудинно-реберну), нижню (діафрагмальну) і задню.

Найнижчий і найбільш виступаючий вліво загострений кінець серця називають його вершиною. У поперечному напрямку серце опоясане вінцевої борозною, яка зовні відокремлює передсердя від шлуночків. Від

вінцевої борозни відходять у напрямку до вершини дві поздовжні борозни - передня і задня, що відзначають кордон правого і лівого шлуночків.

Поздовжня перегородка наглухо ділить серце на дві половини: праву - венозну і ліву - артеріальну. Тільки у плода, коли ще відсутнє легеневе дихання, в перегородці між передсердями є овальний отвір, через який велика частина крові з правого передсердя надходить в ліве, минаючи легені. Після народження отвір в нормі заростає, і на міжпередсердній перегородці з боку правого передсердя залишається овальна ямка.

Праве передсердя дещо нагадує форму куба. У нього впадають одна верхня і одна нижня порожнисті вени, вінцева пазуха, що збирає кров з великих вен самого серця, і невеликі вени серця. На передньо-верхній стінці правого передсердя є додаткова, добре виражена, на відміну від птахів, порожнина - праве вушко. Порожнина правого передсердя відокремлена від порожнини правого шлуночка отвором, лежачим на рівні вінцевої борозни. У цьому отворі розташований тристулковий клапан, спрямований стулками в порожнину шлуночка. На внутрішній поверхні правого шлуночка, прилеглий до передсердно-шлуночкового отвору, є м'язові поперечини і конусоподібні виступи, звані сосочковими, або

папілярними, м'язами. Від верхівки цих м'язів відходять сухожилкові нитки до стулок клапана. Вони не дозволяють стулкам клапана при закритті вивертатися в порожнину передсердя, тим самим перешкоджаючи зворотному току крові. Порожнина правого шлуночка щілевидно звужена через те, що міжшлуночкова перегородка сильно увігнута з боку лівого шлуночка. Стінки правого шлуночка розвинені слабше, ніж лівого, і його порожнина, як правило, не доходить до верхівки серця. Вивідна частина правого шлуночка, звідки кров надходить до гирла легеневої артерії, добре виражена і має вигляд конуса з гладкими стінками. Устя легеневої артерії, в якому розташований напівмісячний (пульмональний) клапан, лежить на рівні вінцевої борозни. Кишенькоподібні стулки клапана не дозволяють крові повертатися назад в шлуночок.

Ліве передсердя має неправильну кубовидну форму. У нього впадають чотири легеневі вени, що приносять артеріальну кров з легень. Ліве передсердя також має додаткову порожнину - ліве вушко. Лівий передсердно-шлуночковий отвір закривається двостулковим, або мітральним, клапаном. Його стулки пов'язані з сухожильними нитками, прикріпленими до сосочкових м'язів лівого шлуночка. Лівий шлуночок має конусоподібну форму. Порожнина шлуночка розширена; похідна частина його (вивідний конус) завершується гирлом аорти, що лежить, як і гирло легеневої артерії, на рівні вінцевої борозни. У гирлі аорти розташований напівмісячний аортальний клапан, що перешкоджає току крові назад в шлуночок під час діастоли. Клапанний апарат серця дозволяє йому працювати за принципом насоса, забезпечуючи рух крові в певному напрямку.

1.1. Морфологічні дані про будову серця

Система серця складається з трьох шарів: внутрішнього – ендокарда, середнього – міокарда (скорочувальний шар) та зовнішнього – епікарда.

Ендокард вистилає порожнини серця, утворений із сполучної тканини, яка містить колагенові, еластичні та гладкі м'язові волокна, кровоносні судини та нерви. З боку порожнини серця ендокард вкритий ендотелієм. Складки ендокарда утворюють клапанний апарат серця.

Міокард розвинутий неоднаково у різних відділах серця, що пов'язано з роботою, яку виконують камери серця. В області передсердь, з яких кров проштовхується тільки у шлуночки, міокард розвинений найбільш слабо. Найбільше розвинутий міокард лівого шлуночка, товщина якого перевищує у 2-3 рази товщину у правому шлуночку. Це пов'язано з тим, що лівий шлуночок виштовхує кров у аорти далі у велике коло кровообігу, а правий шлуночок у мале коло, в судинах якого тиск приблизно у 4 – 5 разів менший, ніж у великому колі. Міокард складається з поперечносмугастих м'язових клітин циліндричної форми. Вони формують м'язові волокна, всередині яких м'язові клітини відділені одне від одного вставними дисками, що утворені плазматичними мембранами двох сполучних клітин, між якими залишається щілина шириною 1,8 – 2,0 нм. Ділянки тісного контакту двох мембран мають маленький спротив відносно електричного струму, що дозволяє здійснювати електричний зв'язок між клітинами. У міокардіальних волокнах міститься велика кількість мітохондрій, що пов'язано з високими енергетичними затратами. Між мітохондріями у саркоплазмі м'язових волокон серця знаходиться система саркоплазматичного ретикулума, що являє собою мережу обмежених мембранами трубочок, які оточують міофібрили. Роль СР

полягає у депонуванні кальцію та його зв'язування у процесі збудження та скорочення.

Крім основних цитоплазматичних органел (ядра, міофібрили, мітохондрій, саркоплазматичного ретикулума) у саркоплазмі міокардіальних клітин знаходиться ще ряд більш дрібних клітинних компонентів. Це апарат Гольджі, лізосоми, гранули глікогену, каплі жиру та ін. Усі ці органоїди та включення знаходяться зазвичай у полюсів ядер.

Зовнішній шар серця – епікард – щільно зрощений з міокардом. Він складається зі сполучної тканини. Вільна поверхня епікарду, повернена у бік навколосерцевої сумки, вкрита мезотелієм (епітеліальна тканина, що вистилає оболонки серозних ділянок). В області утворення серця, в усті судин, епікард завертається та переходить у навколосерцеву сумку – перикард, яка вільно охоплює серце. Між епікардом та перикардом є щілевидна порожнина, у якій знаходиться серозна рідина, яка зменшує тертя стінок серця під час його роботи.

Окрім скоротливого міокарда у серці всі хребетних тварин є специфічна м'язова система, функцією якої є генерація та проведення збудження. Це так звана провідна система серця. Вона являє собою атипову м'язову тканину, яка утворює вузли та пучки волокон. Перший вузол провідної системи розташований у місці впадання порожнистої вени у праве передсердя, на межі останнього з правим вушком. Це синусо - передсердний (синоатріальний, синоаурикулярний, синусний) вузол, який на ім'я відкривших його анатомів часто називають вузлом Кіса – Флека. Від цього вузла до атріовентрикулярної ділянки йде пучок Бахмана, що проводить збудження від синоаурикулярного вузла до атріовентрикулярного (передсердно – шлуночкового), що розташований в товщі міжшлуночкової перегородки, на межі передсердь та шлуночків (вузол Ашофф-Тавара). Він складається з трьох частин: верхньої –

передсердної, середньої та нижньої – шлуночкової. Від цього вузла спільною ніжкою пучка Гіса починається провідна система шлуночків. Спільний ствол пучка Гіса ділиться на праву та ліву ніжки, які, в свою чергу, в товщі правого та лівого шлуночків розходяться на волокна Пуркін'є. Ці волокна безпосередньо контактують з клітинами скорочувального міокарду.

Швидкість кровотоку – це швидкість пересування елементів крові у кровоносному руслі за певну одиницю часу. На практиці виділяють лінійну та об'ємну швидкість кровотоку.

Лінійна швидкість – відстань, яку проходить елемент крові по судині за певний період часу. Воно напряму залежить від суми площі поперечного розрізу судин, які становлять дану ділянку судинного русла.

Тобто, аорта – найбільш вузька ділянка кровоносної системи і в ній найбільш висока швидкість кровотоку, яка досягає 0,6м/с. Найбільш «широким» місцем є капіляри, бо їх загальна площа у 500 разів більша, за площу аорти, а швидкість кровотоку в них – 0,5мм/с, що забезпечує чудовий обмін речовин між капілярною сіткою та тканинами.

Об'ємна швидкість кровотоку – загальна кількість крові, яка надходить через повздовжній перетин судини за певний проміжок часу.

Даний вид швидкості визначається:

- різницею тисків на протилежних кінцях судини, яка формується артеріальним та венозним тиском;
- спротивом судин току крові, який залежить від діаметра судини, його довжини та в'язкості;

Визначення такого параметра як швидкість кровотоку є вкрай важливо для дослідження гемодинаміки конкретної ділянки судинного русла або певного органу. При зміні його можна говорити про наявність

патологічного звуження на судині, який заважає току крові (пристінкові тромби, атеросклеротичні бляшки).

В наш час об'єктивна оцінка кровотоку по судинами різного калібру є найбільш актуальним завданням ангіології.

1.2. Основні властивості серцевого м'яза

Кров може виконувати свої численні функції, тільки перебуваючи в постійному русі. Забезпечення руху крові є головною функцією серця і судин, які формують кровоносну систему. Серцево-судинна система спільно з кров'ю бере участь також в транспорті речовин, терморегуляції, реалізації імунних реакцій і гуморальної регуляції функцій організму. Рушійна сила кровотоку створюється за рахунок роботи серця, яке виконує функцію насоса.

Здатність серця скорочуватися протягом усього життя без зупинки обумовлена низкою специфічних фізичних і фізіологічних властивостей серцевого м'яза. Серцевий м'яз унікальним чином поєднує в собі якості скелетної і гладкої мускулатури. Так само як і скелетні м'язи, міокард здатний інтенсивно працювати і швидко скорочуватися. Так само як і гладкі м'язи, він практично невтомний і не залежить від вольового зусилля людини.

Скорочення серця відбувається внаслідок періодично виникаючих процесів збудження в серцевому м'язі, який володіє низкою фізіологічних властивостей: автоматизмом, збудливістю, провідністю, скорочуваністю.

1.2.1. Збудливість

Структури серця, як і всі збудливі утворення, відповідають на різноманітні подразливі впливи специфічною реакцією – збудженням. Під

збудженням у фізіології розуміють складний біологічний процес, що характеризується тимчасовим зниженням поляризованості клітинної мембрани з наступною реверсією. Він супроводжується зміною обмінних процесів, теплоутворенням та іншими фізіологічними явищами.

В даний час загальні закономірності дії подразників на збудливі утворення найбільш повно пояснюються в рамках мембранної теорії. Згідно з цією теорією усі збудливі клітини мають мембрану, яка володіє специфічною йонною проникністю та має певний електричний заряд – мембранний потенціал (МП), що змінюється під впливом подразників.

Точне визначення величини МП та його динаміки при збудженні стало можливим лише з застосуванням внутрішньоклітинних методів дослідження. Всередину клітини вводиться мікроелектрод, що являє собою скляну піпетку з діаметром кінчика близько 0,5 мкм, заповнену розчином електроліту. Такий мікроелектрод проколює клітинну мембрану, не наносячи їй суттєвих пошкоджень. Якщо другий електрод (зазвичай це макроелектрод) розмістити поза клітиною, то, використовуючи електронну посилюючу та реєструючу техніку, можна реєструвати величину МП. Якщо клітина знаходиться у стані спокою, то МП називають потенціалом спокою (ПС). При збудженні МП закономірно змінюється та динаміка його змін представляється у вигляді характерної кривої, що називають потенціалом дії (ПД) даної клітини.

Потенціали дії, зареєстровані в різних відділах серця за допомогою внутрішньоклітинних мікроелектродів, розрізняються за формою, амплітудою і тривалістю.

Деполаризація мембрани викликає активацію повільних натрій - кальцієвих каналів. Потік іонів Ca^{2+} всередину клітини по цих каналах призводить до розвитку плато ПД (фаза 2). У період плато натрієві канали інактивуються і клітина переходить в стан абсолютної рефрактерності.

Одночасно відбувається активація калієвих каналів. Вихід з клітини потоку іонів K^+ забезпечує швидку реполяризацию мембрани (фаза 3), під час якої кальцієві канали закриваються, що прискорює процес ре-поляризації (оскільки падає вхідний кальцієвий ток, деполяризуючий мембрану).

Реполяризація мембрани викликає поступове закривання калієвих і реактивацію натрієвих каналів. В результаті збудливість міокардіальної клітини відновлюється - це період так званої відносної рефрактерності.

Швидкість розвитку повільної діастолічної деполяризації регулюється автономною (вегетативною) нервовою системою. В разі впливу симпатичної частини медіатор норадреналін активує повільні кальцієві канали, внаслідок чого швидкість діастолічної деполяризації збільшується і ритм спонтанної активності зростає. У разі впливу парасимпатичної частини медіатор АХ підвищує калієву проникність мембрани, що уповільнює розвиток діастолічної деполяризації або припиняє її, а також гіперполяризує мембрану. З цієї причини відбувається ураження ритму або припинення автоматії.

Здатність клітин міокарда протягом життя людини перебувати в стані безперервної ритмічної активності забезпечується ефективною роботою іонних насосів цих клітин. У період діастолі з клітини виводяться іони Na^+ , а в клітину повертаються іони K^+ . Іони Ca^{2+} , які проникли в цитоплазму, поглинаються ендоплазматичною сіткою. Погіршення кровопостачання міокарда (ішемія) веде до збіднення запасів АТФ і креатинфосфату в кардіоміоцитах; робота насосів порушується, внаслідок чого зменшується електрична і механічна активність міокардіальних клітин.

1.2.2. Функції провідної системи

Спонтанна генерація ритмічних імпульсів є результатом злагодженої діяльності багатьох клітин синусно – передсердного вузла, яка забезпечується тісними контактами і електротонічною взаємодією цих клітин. Виникнувши в синусно – передсердному вузлі, збудження поширюється по провідній системі на скоротливий міокард.

Особливістю провідної системи серця є здатність кожної клітини самостійно генерувати збудження. Існує так званий градієнт автоматії, що виражається в порядку спадання здатності до автоматії різних ділянок провідної системи в міру їхнього віддалення від синусно-передсердного вузла, що генерує імпульси з частотою до 60-80 за хвилину. У звичайних умовах автоматія всіх нижчих ділянок провідної системи пригнічується більш частими імпульсами, які надходять з синусно-передсердного вузла.

У разі поразки і виходу з ладу цього вузла водієм ритму може стати передсердно-шлуночковий вузол. Імпульси при цьому будуть виникати з частотою 40-50 за хвилину. Якщо виявиться вимкненим і цей вузол, водієм ритму можуть стати волокна пучка Гіса. Частота серцевих скорочень в цьому випадку не перевищить 30-40 в хвилину. Якщо вийдуть з ладу і ці водії ритму, то процес збудження спонтанно може виникнути в клітинах волокон Пуркінє. Ритм серця при цьому буде дуже рідкісним - приблизно 20 в хвилину.

Відмінною особливістю провідної системи серця є наявність в її клітинах великої кількості міжклітинних контактів - нексусів. Ці контакти є місцем переходу збудження з однієї клітини на іншу. Такі ж контакти є і між клітинами провідної системи і робочого міокарда. Завдяки наявності контактів міокард, що складається з окремих клітин, працює як єдине ціле. Існування великої кількості міжклітинних контактів збільшує надійність проведення збудження в міокарді.

Виникнувши в синусно-передсердному вузлі, збудження поширюється по передсердям, досягаючи передсердно – шлуночкового (атріовентрикулярного) вузла. У серці теплокровних тварин існують спеціальні провідні шляхи між синусно-передсердним і передсердно-шлуночковими вузлами, а також між правим і лівим передсерддями. Швидкість поширення збудження в цих провідних шляхах ненабагато перевершує швидкість поширення збудження по робочому міокарду. У передсердно-шлуночковому вузлі, завдяки невеликій товщині його м'язових волокон і особливому способу їх з'єднання, виникає деяка затримка проведення збудження. Внаслідок затримки збудження вузла, збудження доходить до передсердно-шлуночкового пучка і серцевих провідних міоцитів (волокон Пуркін'є) лише після того, як мускулатура передсердь встигає скоротитися і перекачати кров з передсердь в шлуночки.

Швидкість поширення збудження в передсердно-шлуночковому пучку і в дифузно розташованих серцевих провідних міоцитах досягає 4,5-5 м/с, що в 5 разів більше швидкості поширення збудження по робочому міокарду. Завдяки цьому клітини міокарда шлуночків залучаються до скорочення майже одночасно, тобто, синхронно. Синхронність скорочення клітин підвищує потужність міокарда та ефективність функції шлуночків. Якби збудження проходило не через передсердно-шлуночковий пучок, а по клітинам робочого міокарда, тобто, дифузно, то період асинхронного скорочення тривав би значно довше, ніж у клітини міокарда.

1.2.3. Скоротливість серцевого м'яза

Незважаючи на те, що міокард складається з великого числа м'язових елементів, він завжди функціонально реагує як єдине ціле. На відміну від скелетного м'яза, міокард не може виявити залежності між силою подразника і величиною реакції. На допорогові роздратування серце взагалі

не відповідає, але як тільки сила роздратування досягає порогового рівня, виникає максимальне скорочення міокарда. Подальше наростання сили подразника не змінює величини скорочення. Таким чином, граничне роздратування є одночасно і максимальним. Ця особливість скорочення серцевого м'яза отримала назву закону «все або нічого».

Підпорядкування серцевого м'яза закону «все або нічого» пояснюється його структурною організацією. У серцевому м'язі окремі м'язові волокна з'єднані один з одним вставними дисками - плазматичними містками з дуже малим електричним опором. Тому при досягненні імпульсом подразника порогової величини - збудження поширюється і обов'язково синхронно охоплює весь м'яз в цілому. Разом з тим закон «все або нічого» не абсолютний. Якщо подразнювати м'яз імпульсами зростаючої частоти, не змінюючи їх, то величина скорочувального відповіді міокарда зростатиме кожний наступний стимул. Це явище отримало назву «сходи». Вважають, що механізм виникнення явища «сходи» полягає в тому, що кожен наступний стимул потрапляє в фазу підвищеної збудливості м'яза, вибувши тим самим підвищену відповідну скоротливу реакцію.

Скорочення серцевого м'яза визначається особливостями будови його волокон і співвідношенням між довжиною і напругою саркомера. Зміни скорочувальної сили міокарда, що виникають періодично, здійснюються за допомогою двох механізмів саморегуляції: гетерометричний і гомеометричний.

В основі гетерометричного механізму лежить зміна вихідних розмірів довжини волокон міокарда, яка виникає при зміні величини припливу венозної крові. Чим сильніше серце розтягнуто під час діастолі, тим воно сильніше скорочується під час систолі. Ця особливість серцевого м'яза

встановлена О. Франком і Е. Старлінгом на серцево-легеневому препараті і отримала назву «закону серця Франка – Старлінг».

Пояснити його можна в такий спосіб. Сердечне волокно складається з двох частин: скорочувальна і послідовно з нею з'єднана еластична. Під час збудження перша частина скорочується, друга - розтягується, як пасивна пружина, в залежності від навантаження. В цілому організмі дія закону серця обмежена рядом інших умов. Гомеометричний механізм не пов'язаний зі зміною довжини саркомера і заснований на безпосередній дії біологічно активних речовин (таких, як катехоламіни) на метаболізм м'язових волокон, вироблення в них енергії. Адреналін і норадреналін збільшують вхід Ca^{2+} в клітину в момент розвитку потенціалу дії, викликаючи тим самим посилення серцевих скорочень.

1.3. Екстракардіальна регуляція

Ритм серця контролюється як інтракардіальними, так і екстракардіальними механізмами. До останніх належать симпатичні (прискорюючі) та парасимпатичні (гальмівні) серцеві нерви. Тіла прегангліозних симпатичних нейронів знаходяться у бокових рогах спинного мозку; відростки їх виходять у напрямленні до паравертебральних гангліїв на рівні верхнього, середнього та нижнього шийних та 1 – 5 грудинних сегментів.

Постгангліонарні волокна правих серцевих нервів іннервують переважно синоатріальний вузол, а лівих – атріовентрикулярний вузол; до шлуночків йдуть волокна з обох сторін. Волокна, що іннервують синоатріальний і атріовентрикулярний вузли, беруть участь в регуляції частоти скорочень серця, волокна ж, що йдуть до шлуночків, впливають на силу скорочень.

У закінченнях серцевих симпатичних нервів вивільняється медіатор норадреналін, стимулюючий бета-рецептори серця; ці рецептори збуджуються також бета-адреноміметиками і блокуються бета-блокаторами. Адреналін також стимулює бета рецептори. Порушення цих рецепторів призводить до підвищення частоти і сили скорочень серця.

У рефлексорної регуляції ритму серця і кров'яного тиску беруть участь вищі нервові центри головного мозку (кора великих півкуль, гіпоталамус і довгастий мозок); у відповідь на афферентну імпульсацію ці центри посилають сигнали по волокнам, що йде в складі спинного мозку до відповідних симпатичних гангліїв і нервам.

Парасимпатична іннервація серця здійснюється через блукаючі нерви. Тіла перших нейронів цих нервів закладені в дорсальному ядрі довгастого мозку; їх відростки йдуть на шиї поруч із загальною сонною артерією. Довгі прегангліонарних волокна направляються до внутрішньосерцевих гангліям, звідки виходять відростки постгангліонарних нейронів. Правий блукаючий нерв впливає переважно на синоатріальний вузол, викликаючи уповільнення (гальмування) діяльності серця. Лівий блукаючий нерв діє головним чином на проведення в атріовентрикулярному вузлі, хоча частина волокон його іннервує синусний вузол. Холінергічні (вивільняють ацетилхолін) волокна блукаючих нервів надають на серце негативний хронотропний ефект, що доводиться, зокрема, тим, що перетин блукаючих нервів або блокада їх атропіном призводить до прискорення ритму серця внаслідок усунення гальмівного впливу блукаючого нерва.

1.4. Гуморальна регуляція

Гуморальна регуляція діяльності серця здійснюється біологічно активними речовинами, що виділяються в кров і лімфу з ендокринних залоз, а також іонним складом міжклітинної рідини. Ця регуляція в найбільшій мірі властива адреналіну, що секретується мозковим шаром надниркових залоз. Адреналін виділяється в кров при емоційних навантаженнях, фізичному навантаженні і інших станах. Його взаємодія з бета-адренорецепторами кардіоміоцитів призводить до активації внутрішньоклітинного ферменту аденілатциклази. Останній прискорює утворення циклічного АМФ (цАМФ). У свою чергу, цАМФ необхідний для перетворення неактивної фосфорилази в активну. Активна фосфорилаза забезпечує постачання міокарда енергією шляхом розщеплення внутрішньоклітинного глікогену з утворенням глюкози. Адреналін підвищує також проникність клітинних мембран для іонів Ca^{2+} .

Важливе значення має гормон підшлункової залози - глюкагон. Він надає серцю позитивний інотропний (сила скорочень) ефект шляхом стимуляції аденілатциклази. Гормон щитовидної залози тироксин - збільшує частоту серцевих скорочень і підвищує чутливість серця до симпатичних впливів. Гормони кори наднирників - кортикостероїди, біологічно активний поліпептид - ангіотензин, гормон ентерохромафінних клітин кишки - серотонін - збільшують силу скорочень міокарда.

Великий вплив на діяльність серцевого м'яза має іонний склад середовища. Підвищення змісту в позаклітинному середовищі K^{+} пригнічує діяльність серця. При цьому внаслідок зміни градієнта концентрації іона збільшується проникність мембран для K^{+} , падають збудливість, швидкість проведення збудження і тривалість ПД. В цих умовах синусно-передсердний вузол перестає виконувати роль водія ритму. Подібним чином на серце впливають іони HCO_3^{-} і H^{+} . Іони Ca^{2+}

підвищують збудливість і провідність м'язових волокон, активуючи фосфорилазу і забезпечуючи сполучення збудження і скорочення.

РОЗДІЛ 2

МЕТОД ЛАНГЕНДОРФА

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно половина смертельних випадків у високорозвинених країнах припадає на хвороби серцево-судинної системи. У зв'язку з цим актуальним стає вивчення патологій кровообігу за допомогою сучасних методів та моделей.

Здатність тканин серця до електричного збудження під впливом власних імпульсів, відома як автоматизм, була описана ще у часи епохи Відродження. Так, основоположник наукової анатомії Андреас Везалій (1514-1564) під час розтину трупів відмічав збереження життєдіяльності серця, яка, втім, тривала доволі короткий період часу. Бурхливий розвиток медицини та фізіології на межі 19-20 століть дозволив вченим близько підійти до дослідження принципів роботи кровоносної системи. Існувала гостра необхідність вивчити процес скорочення серцевого м'яза *ex vivo* (тобто, у штучному середовищі).

Метод перфузії ізольованого серця названий на честь німецького вченого Оскара Лангендорфа (1853-1908), який розробив його у 1895 році. У своїх експериментах Лангендорф забезпечував підтримання життєдіяльності препарату серця за допомогою дефібринованої крові, якою перфузувалися коронарні судини через аорту – тобто ток крові йшов у зворотному напрямку (ретроградна перфузія). Методика була досить простою, але з цієї простоти витікала також її неідеальність: внаслідок того, що кров циркулювала не так, як в організмі, було неможливо отримати достовірні дані за показниками «тиск – об'єм». Таким чином, дана методика давала лише загальну інформацію про гемодинаміку у коронарних артеріях. Тим не менш, з деякими модифікаціями вона використовується і сьогодні.

Незалежно від напрямку току перфузії в аорті важливою умовою для підтримання активності серця є доступ необхідних поживних елементів до міокарда через систему коронарних артерій, які беруть початок від кореня аорти.

На сьогоднішній день метод перфузії ізольованого серця по Лангендорфу не втрачає своєї актуальності та застосовується в провідних наукових та фармацевтичних лабораторіях по всьому світу. Даний метод дозволяє вивчати механізми роботи серця поза контролем регуляторних систем організму. Таким чином, відкриваються можливості у вивченні специфічних властивостей міокарда, компонентів провідної та судинної систем серця на органо-тканинному рівні.

2.1. Пристрій для перфузії ізольованого серця миші

Схема лабораторного пристрою для перфузії ізольованого серця миші за методом Лангендорфа з можливістю оцінки деяких показників його функціональної активності представлена на малюнку 1.

Система складається з двох порожнистих колонок «1» та камери для ізольованого серця «2», виконаних із подвійного скла та закріплених на штативі. Колонки призначені для перфузійних розчинів «3»; підтримання температури системи на рівні 37,5-38,5°C забезпечується роботою водяної бані «4» (BM 302, NUVE), яка відповідає за циркуляцію води у зовнішньому контурі колонок та камери; аерація розчину карбогеном (O₂ - 95%, CO₂ - 5%) здійснюється через магістралі силіконових від балону з газом «5». Ізольоване серце миші кріпиться на канюлі з хірургічної сталі діаметром 2мм, яка підведена до колонок, що пропускають розчин через її отвір. Перфузійні розчини можуть бути різного хімічного складу, наприклад, при вивченні впливу хімічних факторів на роботу серця в тій чи іншій концентрації, різноманітного вмісту газів при дослідженні кисневого

гомеостазу серця. Для цих цілей в системі використовуються мінімум дві колонки для можливості переключення току перфузії між судинами, що містять різні за складом розчини.

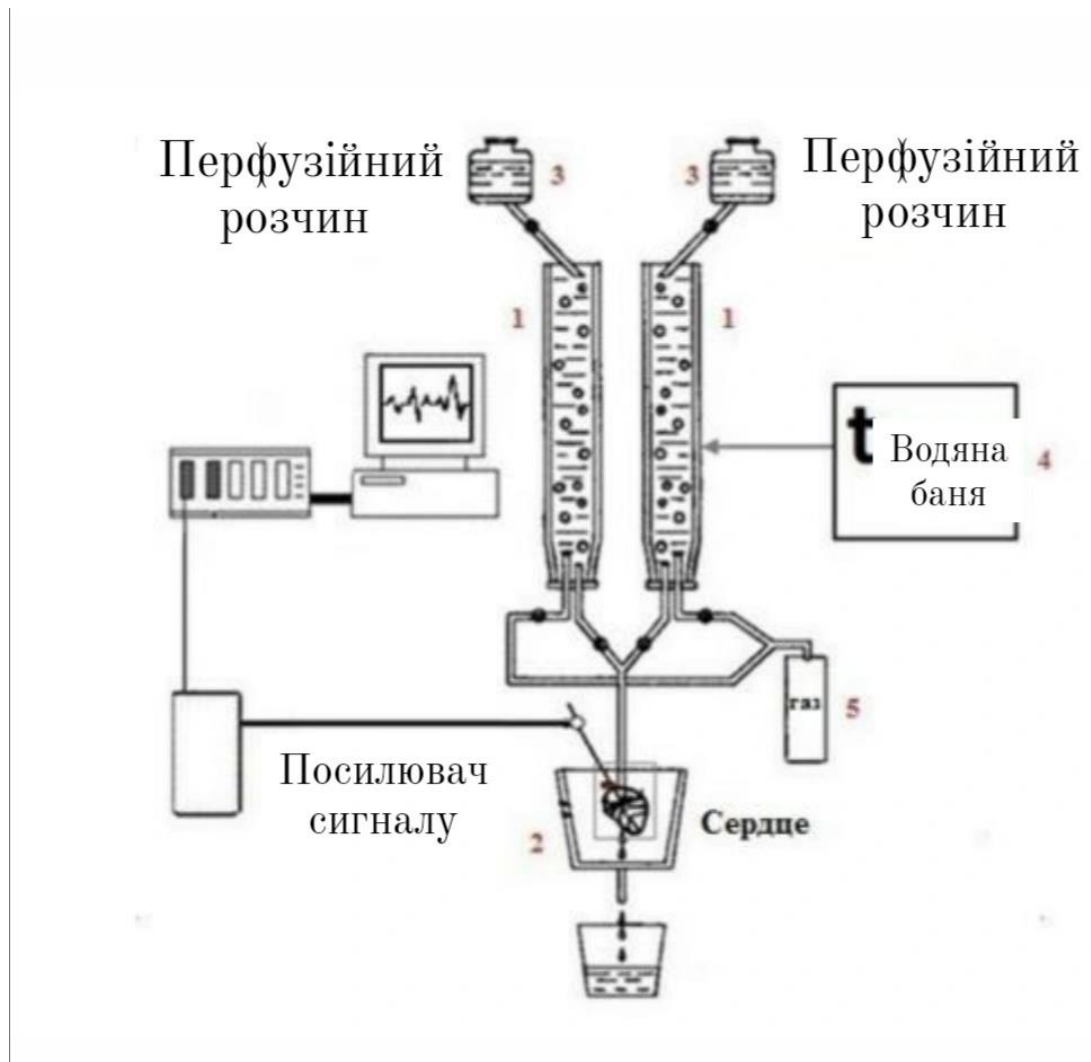


Рисунок 2.1 – Схема пристрою для перфузії ізолюваного серця миші за Лангендорфом

2.2. Виготовлення розчинів для перфузії серця

Однією з основних умов роботи ізольованого серця є постійна перфузія коронарних судин розчином Кребса-Ханселейта (КХ). Даний розчин частіше ніж інші використовується для перфузії ізольованого серця теплокровних тварин серед розчинів іншого складу, таких як розчин Тірде, Рінгера, Рінгера-Локка.

Стандартний склад розчину КХ представлений у таблиці 1. Склад перфузійного розчину відповідає йонному складу, а кислотність – нормальному значенню кислотності крові миші. Необхідний рівень рН забезпечується шляхом додавання гідрокарбонату натрія на останньому етапі виготовлення розчину.

Деякі з перерахованих у таблиці 1 солей можуть зберігатися у розчиненому вигляді при температурі 4°C в закритій колбі протягом місяця без зниження якості робочих перфузійних розчинів, які виготовляють з них. Тому з ціллю зниження затрат часу та наближення умов проведення експерименту до максимально однакових зазвичай готується розчин десятикратної концентрації (стоковий розчин «10X») відповідно до таблиці 2. В тих же умовах може зберігатися водний розчин соди (5,6%).

Таблиця 2.1

Склад розчину для перфузії Кребса-Ханселейта

Компонент розчину	Молярна концентрація (ммоль/л)
NaCl	118
KCl	4,7
CaCl ₂	2,4
MgSO ₄	1,5

КН ₂ РО ₄	1,2
Глюкоза	10
NaHCO ₃	20

Продовження табл.2.1

Таблиця 2.2

Виготовлення концентрованого стокового розчину (10X) для розчину
Кребса-Ханселейта

В 0,5 л дистильованої води розчинити наступні реактиви:	
NaCl, хч	68,4 г
KCl, хч	3,5г
КН ₂ РО ₄ , хч	1,63г
MgSO ₄ , 25% водний розчин	9,6мл
Довести об`єм розчину до 1 л	

Безпосередньо перед проведенням експерименту стоковий розчин доводиться до необхідного об`єму з додаванням до нього компонентів та відповідно до таблиці 3 (з розрахунку на 1 л). Заключним етапом приготування робочого розчину є додавання соди для приведення значення рН до оптимального. Для цього змінюють вихідний рН розчину за допомогою рН-метру (рН-150М). Далі на кожен літр робочого розчину додають 7 мл водного розчину соди (5,6%), після цього знову вимірюють рН розчину. За необхідності концентрацію соди у робочому розчині збільшують, повторюючи процедуру. Слід враховувати, що при оксигенації розчину його рН знижується в середньому на 0,2 одиниці. Важливо оцінити

кислотність оксигенованого нагрітого розчину, взятого з перфузійної колби перед початком експерименту.

Таблиця 2.3

Приготування перфузійного розчину Кребса-Ханселейта

В 0,5 л дистильованої води розчинити наступні реактиви (мл):	
Стоковий розчин (10X)	100
CaCl ₂ , 10% водний розчин	3,1
Глюкоза, 40% водний розчин	4,5
NaHCO ₃ , 5,6% водний розчин	7-15 (залежно від pH)
Довести об'єм розчину до 1 л	

Якщо в цілях експерименту існує необхідність оцінки впливу тих чи інших хімічних сполук на роботу ізольованого серця, то готують перфузійний розчин з додаванням дослідної речовини у заданій концентрації.

2.3. Експериментальний препарат «ізольоване серце»

Серце виймається шляхом торакотомії. Розтин грудної клітки проводять починаючи з видалення шкірно-м'язового покриву передньої стінки грудної клітки, після чого виділяють надгрудинну кістку, перерізають хрящі справжніх ребер приблизно на середині відстані між грудною та кістковою частиною кожного ребра, а потім перерізають ребра поблизу ребезно-хребетних суглобів. Внаслідок розтину грудної клітки за цим способом грудина залишається зв'язаною з сьомими ребрами. Потім відсікається перикард та оголюється серце. Його обережно відтягують донизу, щоб перерізати аорту (та магістральні судини) на відстані,

достатній для подальшого канюлювання. Виділене серце поміщається в чашку Петрі з охолодженим до стану часткового зледеніння розчином КХ, де виділяється аорта, а серце очищується від сполучної ткани. Час, відведений для цих маніпуляцій, має бути мінімальним, щоб якомога швидше забезпечити повноцінну перфузію та відновлення скорочувальної активності серця.

Далі аорта розміщується за допомогою двох пінцетів на канюлі, попередньо заповнену перфузійним розчином для запобігання потрапляння повітря в аорту. На даному етапі важливо не пошкодити мітральний клапан, який протягом усієї перфузії має бути закритий, щоб перфузійний розчин потрапляв виключно в коронарні артерії, а не у лівий шлуночок. Для цього важливо залишити аорту достатньої довжини. Для первинної фіксації використовується пряма клема для кровоносних судин з нарізкою. Закріплення аорти на канюлі за допомогою клеми забезпечує свободу маніпуляцій з лігатурою без небезпеки того, що серце зісковзне з канюлі під час її підв'язування. Після закріплення аорти лігатурою, клема обережно знімається, та проводиться ретроградка перфузія серця. Після подачі перфузату серце повинно почати автономно скорочуватися. Протягом 5-7 хвилин після початку перфузії серце відмивається від крові, встановлюються стабільні показники амплітуди та частоти скорочень.

Хірургічні інструменти, які необхідні для виготовлення препарату ізольованого серця, представлені на малюнку 2.

Під час перфузії за Лангендорфом розчин підводиться прямо до аорти (на відміну від нормальної ситуації, коли кров потрапляє в аорту з лівого шлуночка) через спеціальну канюлю (ретроградно), тим самим закриваючи аортальний клапан. Перфузійний розчин потрапляє лише у коронарні артерії. Пройшовши шлях по судинам серцевого м'яза, розчин надходить у коронарний синус, звідки потрапляє у праве передсердя. Далі

він залишає серце або через тристулковий клапан, правий шлуночок чи легеневу артерію, або через вени.

Методика перфузії ізольованого серця дозволяє знімати з препарату наступні показники: тиск у лівому шлуночку (діастолічний та систолічний); частоту серцевих скорочень (ЧСС); електрограму; об'ємну швидкість коронарного потоку (ОШКП) при перфузії з постійним тиском (як різницю між об'ємом розчину, який надходить в аорту, та величиною його викиду по вивідній системі) або перфузійний тиск (режим постійного об'єму) та інші.

Таблиця. 2.4

Усереднені показники при перфузії ізольованого серця методом
Лангендорфа для різних видів тварин

<i>Вид тварини</i>	<i>Маса тіла (г)</i>	<i>Маса серця (г)</i>	<i>ЧСС (скор/хв)</i>	<i>Перфузійний тиск (мм.рт.ст)</i>	<i>ОСКП (мл/хв)</i>	<i>Тип розчину для перфузії</i>
<i>Миша</i>	25-35	0,14- 0,18	250-400	50-60	1,6-2,9	<i>К-Х</i>
<i>Криси</i>	200- 300	0,8-1,2	260-450	70-80	7-10	<i>К-Х</i>
<i>Морська свинка</i>	300- 500	1,3-1,2	220-330	50-80	7-14	<i>К-Х</i>
<i>Хом'як</i>	120	0,6	-	70-80	5-6	<i>К-Х</i>
<i>Кролик</i>	2,5- 3,5 кг	9-14	120-150	70-80	20-40	<i>К-Х, Гіроде, кров</i>

<i>Kim</i>	<i>3,5 кг</i>	<i>15-18</i>	<i>110-240</i>	<i>70-80</i>	<i>25-29</i>	<i>К-Х, кров</i>
------------	---------------	--------------	----------------	--------------	--------------	----------------------

Продовження табл. 2.4

2.4. Підтримання скорочувальної активності ізольованого серця миші

Умови, які необхідні для роботи ізольованого серця миші:

1. Забезпечення постійної перфузії коронарних судин серця розчином КХ;
2. Перфузійна рідина повинна надходити у серцеві судини під постійним тиском 750 мм водневого стовпа;
3. Серце повинно знаходитися у температурних
4. Для підтримки окислювального метаболізму серця необхідно повноцінне насичення перфузійного розчину киснем за рахунок неперервної аерації карбогеном.

РОЗДІЛ 3
ВПЛИВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ
ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ

Таблиця 3.1

Дані, які були отримані в ході дослідження

	Кінцевий діастолічний тиск (мм.рт.ст)	Діастолічний тиск лівого шлуночка (LVDP) (мм.рт.ст)	Нормалізований потік (мл хв⁻¹ г⁻¹)	Абсолютний потік (мл хв⁻¹)
<i>Самка, 8 тижнів</i>	<i>5±1</i>	<i>149 ±7</i>	<i>33±4</i>	<i>2,7±0,4</i>
<i>Самець, 16 тижнів</i>	<i>3±1</i>	<i>160 ±6</i>	<i>21±3</i>	<i>3,3±0,4</i>
<i>Самка, 16 тижнів</i>	<i>3±1</i>	<i>142 ±9</i>	<i>22±3</i>	<i>3,2±0,4</i>
<i>Самець, 20 тижнів</i>	<i>4±1</i>	<i>155 ±5</i>	<i>20±3</i>	<i>2,9±0,4</i>
<i>Самка, 20 тижнів</i>	<i>6±1</i>	<i>133 ±5</i>	<i>19±3</i>	<i>2,8±0,3</i>
<i>Самець, 24 тижні</i>	<i>5±1</i>	<i>166 ±6</i>	<i>26±2</i>	<i>3,4±0,2</i>
<i>Самка, 24 тижні</i>	<i>4±1</i>	<i>141 ±2</i>	<i>19±3</i>	<i>2,6±0,5</i>

<i>FVBN</i> (<i>n=7</i>)	5 ± 1	145 ± 8	<i>f</i>	$3,3 \pm 0,2$
<i>QS</i> (<i>n=7</i>)	5 ± 2	142 ± 10	<i>f</i>	$4,1 \pm 0,2$
<i>BALB/c</i> (<i>n=9</i>)	2 ± 1	147 ± 6	<i>f</i>	$1,3 \pm 0,1$

Продовження табл. 3.1

3.1. Вплив різних вікових відмінностей

Попередні дослідження виявили значне (пов'язане зі старінням) зниження ішемічної толерантності у серцях мишей у віці від 2 до 28 місяців. Тут ми більш конкретно охарактеризували вік, в якому толерантність до ішемії починає помітно знижуватися у серцях самців та самок мишей C57BL/6. Функціональні відповіді на ішемію-реперфузію оцінювали у серцях мишей наступного віку: 8 тижнів (*самець n=11, самка n=9*), 16 тижнів (*самець n=6, самка n=7*), 20 тижнів (*самець n=10, самка n=11*) і 24 тижні (*самець n=11, самка n=9*). Після стабілізації усі серця піддавали 20-хвилинній загальній нормотермічній ішемії з наступною 45-хвилинною перфузією. Стимуляцію шлуночків була зупинена під час індукції ішемії та відновлена через 2 хвилини реперфузії.

Наші дані показують значне зниження функціонального відновлення після ішемії на 16-20 тижні у самців та на 20-24 тижні у самок. Крім того, відмінності у відновленні, які залежать від статі, були помітні у віці 16 тижнів.

Статева зрілість настає у мишей настає у 8 тижнів; таким чином, ці вікові зміни функції та ішемічної толерантності відрізняються від змін, що пов'язані з дозріванням, як таким.

Крім того, оскільки втрата репродуктивної функції відбувається у самок у віці 32-40 тижнів, зміни, відмічені у самок на 24 тижні, напевно-чи являють собою зниження впливу естрогену чи інших статевих гормонів.

Механізми, які лежать в основі гендерної різниці толерантності до ішемії, невивчені, при цьому більшість досліджень спрямовані на захисну дію естрогену (на основі спостережень, що серцево-судинні захворювання чи смертність у жінок зростають з настанням менопаузи. Такий ефект властивий падінню рівня естрогену). Однак, більш детальне вивчення епідеміологічних даних показує, що захист від серцево-судинних хвороб у жінок не спряжений з менопаузою, як це було б, якби естроген мав прямий захисний вплив.

Що стосується функції судин і травм, значне зниження коронарного рефлексу спостерігається у більш зрілому віці і не проявляється у більш молодих групах.

3.1.1. Вплив лінії мишей

Було показано, що штам впливає на толерантність до ішемії у різних видів тварин та систем органів. Тому ми порівняли вихідну функцію та ішемічну толерантність у серцях наступних ліній (усі миші у віці 8 тижнів): C57BL/6, 129/sw, FVBN та BALB/c. В першій серії досліджень реакції на 20-хвилинну ішемію та 45-хвилинну перфузію порівнювали у серцях C57BL/6 (n=8), FVBN (n=7) та QS (n=8) мишей. У попередніх дослідках було виявлено, що серця мишей BALB функціонально толерантні до цього пошкодження, відновлюючись до нормотоксичних рівнів шлуночкової функції.

Було висловлено припущення, що ізольована модель серця миші володіє обмеженим резервом коронарних судин і тому погано підходить

для дослідження коронарної функції. Ми оцінили коронарну реактивність та резерв кровотоку у моделі. Серця були ізольовані від 8-недільних мишей-самців C57BL/6 та після обробки та стабілізації були піддані додатковій інфузії аденозину.

Таблиця 3.2

Діастолічний тиск за 30-хвилинної та 20-хвилинної ішемії у різних ліній мишей



3.2. Вікові та статеві зміни нормоксичної функції та ішемічної толерантності

Нормоксична (вихідна) скорочувальна функція суттєво не відрізнялась між групами. Єдина вікова відмінність – підвищення LVDP через 24 тижні

у серцях самців. Коронарний потік у серцях самок був вищий, ніж у самців, тільки у віці 8 тижнів і поступово знижувався до 24-тижневого віку. Ця картина не була так виражена для сердець самців, які не показали значного зниження кровотоку через 24 тижні.

Протягом перших кількох хвилин ішемії розвиток сили лівого шлуночка зупинився, а протягом 10-15 хвилин у всіх дослідних групах розвинулася значна шлуночкова контрактура.

Під час перфузії спостерігалось першочергове покращення тиску у лівому шлуночку (у перші хвилини) з послідуєчим погіршенням функції з нижньою межею ~5 хвилин та поступове (але неповне) відновлення функції протягом періоду реперфузії, що залишився. Коронарний кровоток спочатку відновився до значень, які трохи перевищували пре-ішемію, у перші 5 хвилин реперфузії, але потім повільно знизився до значень, які не відрізнялися від нормоксичних потоків.

3.3. Коронарно – судинна функція та реактивність

Хоча у більшості досліджень вивчається скорочувальна функція міокарда на ізолюваних моделях серця, ці препарати також дають можливість вивчити функціональність судин у інтактному коронарному кровообігу. Це усуває необхідність ізолювати та встановлювати дрібні судини та дозволяє аналізувати взаємозв'язок серцевої та коронарної функції.

По-перше, діастолічна компресія може значно обмежити коронарну перфузію. Таким чином, постішемична контрактура обмежую коронарну перфузію.

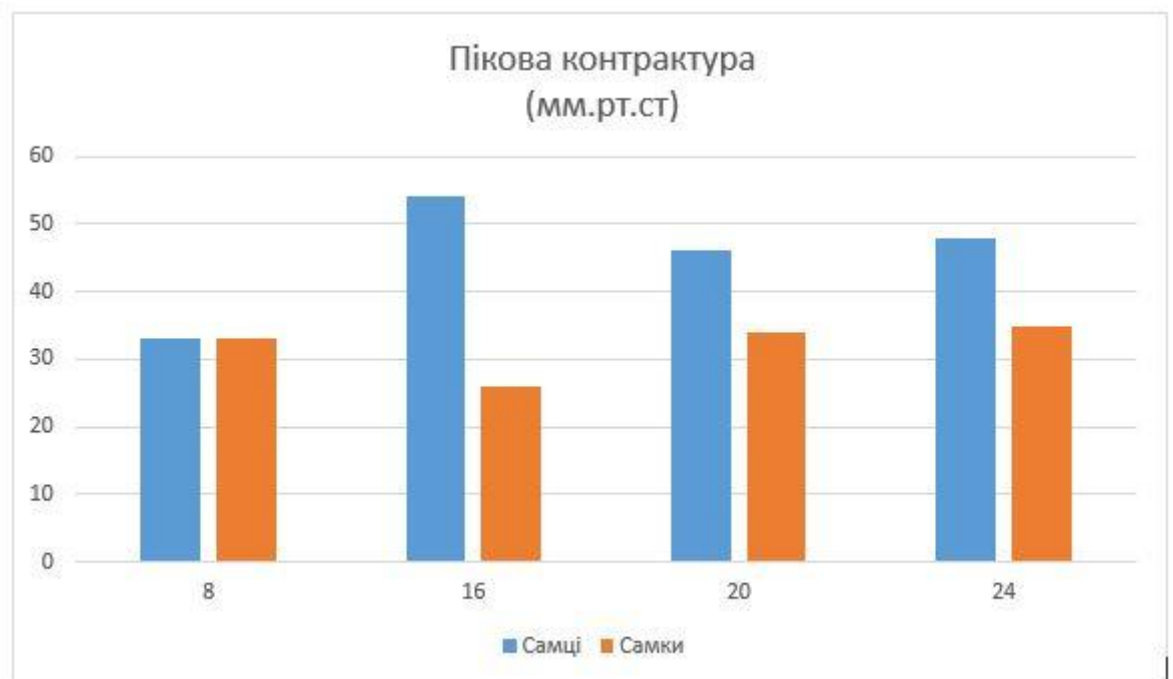
По-друге, через високу швидкість метаболізму у розчині Кребса-Ханселейта коронарні судини можуть бути суттєво розширені, щоб

полегшити оксигенацію тканин та підтримати оптимальний розвиток сили, тим самим зменшуючи резерв коронарного кровотоку. Останній ефект обмежує корисність моделі та перешкоджає ефективному аналізу судинозвужуючих реакцій.

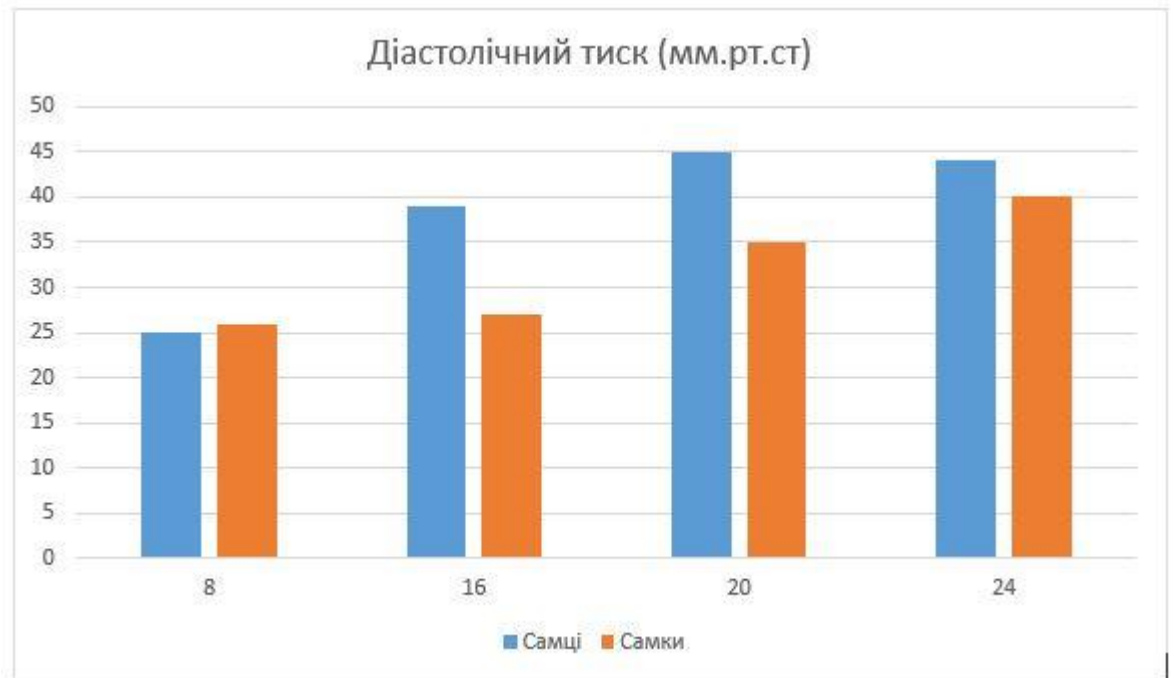
Відповідно до наших попередніх спостережень, вихідний коронарний кровоток у ізольованому перфузійному серці C57Bl/6 складає приблизно 50-60% від пікового потоку під час активної гіперемії або функціональної гіперемії з інотропною стимуляцією. Таким чином, модель володіє двократним резервом коронарного кровотоку, який може бути ефективно використаний фармакологічними або фізіологічними стимулами. Крім того, як показують дані з реактивної гіперемії, відтворюваність цих відповідей є вельми значною.

Таблиця 3.3.

Залежність пікової контрактури від віку та статі дослідних мишей



Таблиця 3.4

Діастолічний тиск у мишей різної статі

Ізольоване перфузоване серце миші продовжує набувати широкого використання, особливо у дослідженнях генетичних маніпуляцій серцевого фенотипу та при оцінці процесів пошкодження чи кардіопротекції під час ішемії-реперфузії.

ВИСНОВКИ

Результати даного дослідження показали, що всього лише 8 тижнів різниці у віці дослідних мишей значно змінюють функціональні значення від ішемічного інсульту. Крім того, більш фізіологічно значуща частота серцевих скорочень (600 проти 420 ударів за хвилину) не впливає на постішемічний результат. Вільний $[Ca^{2+}]$ не тільки змінює вихідну функцію передбачуваним чином, але й суттєво покращує функціональне відновлення після ішемії. Врешті решт, накопичені дані підтверджують, що ізольоване серце миші має значний коронарний резерв (подвійний), еквівалентний чи більший, ніж у других видів гризунів, і, відповідно, є чутливим до фармакологічних стимулів функціональної активності. В цілому, модель є такою, що добре підходить для аналізу серцевої та коронарної функції з належною увагою до вказаних факторів (вік, стать, $[Ca^{2+}]$ та деформація).

У висновку слід зазначити, що модель ізольованого серця на сьогоднішній день знаходить широке застосування при вивченні патофізіології серця в умовах різноманітних патологічних процесів і є зручною моделлю для вирішення наступних наукових задач:

- доклінічної оцінки впливу нових лікарських речовин на скорочувальну здатність та метаболізм міокарду, тонус коронарних судин, частоту серцевих скорочень та електрофізіологічні параметри серцевого м'яза;

- вивчення біохімічних показників міокарду та відтікаючого від серця перфузату в нормі та при різноманітних патологічних процесах (ішемії-реперфузії, цукровому діабеті та ін.)

- розробки методів захисту міокарду від ішемічного та реперфузійного пошкодження при моделюванні тотальної чи регіональної ішемії-реперфузії;

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алейникова Л. И. Предынфарктное состояние / Л.И. Алейникова, А.Е. Золотарев. - М.: Здоров'я, 2017. - 88 с.
2. Александров А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте / А.А. Александров. - М.: Медицина, 2016. - 29 с.
3. Атеросклероз. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2016. - 240 с.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации // Вестник аритмологии. – 2001. – 109с.
5. Бабунашвили А.М. Хронические окклюзии коронарных артерий. Анатомия, патофизиология, эндоваскулярное лечение: моногр. / А.М. Бабунашвили. - М.: Ассоциация строительных вузов (АСВ), 2017. - 954 с.
6. Байес де Луна А. ЭКГ при инфаркте миокарда с подъемом ST / Байес де Луна А.. - М.: Медицинская литература, 2014. - 778 с.
7. Бесчасний С. П. Вплив рекомбінантного інтерферону альфа на електричну активність і метаболізм ізольованого серця
URL:https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=IRNZUHEAAAAJ&cstart=20&pagesize=80&citation_for_view=IRNZUHEAAAAJ:hqOjcs7Dif8C

8. Бесчасний С. П. Реакція мастоцитів на перфузію серця розчином інтерферону

URL:https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=IRNZUHEAAAAJ&cstart=20&pagesize=80&citation_for_view=IRNZUHEAAAAJ:u-x6o8ySG0sC

9. Висмонт Ф.И. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией/ Ф.И. Висмонт, С.Н. Чепелев, А.Н. Глебов и др.// Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. - 2018. - Т.15. - №2. – 240с.

10. Ганджа И. М. Атеросклероз / И.М. Ганджа, Н.К. Фуркало. - Москва: Огни, 2017. - 57 с.

11. Гасилин В. С. Стенокардия / В.С. Гасилин, Б.А. Сидоренко. - М.: Медицина, 2019. – 165 с.

12. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца - проблема врача и пациента / Изд.2, исправ. и. - Москва: Гостехиздат, 2015. - 356 с.

13. Гипертоническая болезнь. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2017. - 265 с.

14. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения / Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин. - Москва: Огни, 2018. - 766 с.

15. Дворников А.В., Чан Ч.К. Хроноинотропные эффекты изолированного по Лангендорфу сердца крысы // СТМ – 2012. – №2. – 5-9с.
16. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Цыпленкова В.Г. Функциональные и структурные изменения миокарда в ранней стадии действия адриамицина // Кардиологический вестник. — 2006. — Т. I (XIII), № 2. —14–20с.
17. Кардиология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 456 с.
18. Кардиология. Руководство для врачей. В 2 томах. Том 2. - М.: СпецЛит, 2016. - 241 с.
19. Клиника и терапия инсульта. - Москва: Мир, 2014. - 741 с.
20. Королёв Д.В., Минасян С.М., Галагудза М.М. Исследовательская установка для регистрации поверхностной электрограммы изолированного сердца лабораторных животных // Биотехносфера. — 2014. — № 5. — 49–58с.
21. Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. и др. Активация дельта1-опиоидных рецепторов предупреждает появление аритмий и необратимых повреждений кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии сердца: роль внутриклеточного кальция // Вестник аритмологии. — 2004. — № 33. — 52–58с.
22. Маслов Л.Н., Платонов А.А., Ласукова Т.В. и др. Активация 8-опиоидных рецепторов предупреждает появление необратимых повреждений кардиомиоцитов и усугубляет сократительную дисфункцию

миокарда при ишемии-реперфузии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 4. — 11–25с.

23. Минасян С.М., Галагудза М.М., Дмитриев Ю.В. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13, № 3. — 3-8с.

24. Минасян С.М., Галагудза М.М., Сонин Д.Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — № 8. — 33-39с.

Нековаль І. В. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. — К.: «Медицина», 2011.— 430с.

25. Новиков Д. К. Медицинская иммунология / Д. К. Новиков, И. И. Генералов, Н. В. Железняк – Витебск: ВГМУ, 2002. – 191с.

26. Писаренко О.И., Шульженко В.С., Студнева И.М. и др. Модифицированная реперфузия уменьшает повреждения изолированного сердца крысы после ишемии // Кардиологический вестник. — 2007. — № 1. — 11-17с.

27. Стрюк, Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская. - М.: Медицина, 2015. - 402 с.

28. Творко М. С. Імунологія (лекції для студентів медичного факультету) / М. С. Творко - Тернопіль: ТДМУ, 1998. - 186 с.

29. Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Головкин А.С. Влияние различных концентраций липосомальной формы эмоксипина на коронарный поток, сократительную и насосную функции изолированного сердца крысы в условиях тотальной нормотермической ишемии и реперфузии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2013. — № 7. — 732-863с.
30. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич – М.:«ГЭОТОР-МЕДИА», 2008. – 750 с.
31. Чекман І. С. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова – Вінниця: Нова книга, 2020. – 351 с.
32. Чекман І. Фармакологія. Підручник / І. С. Чекман, В. А. Туманов, Н. О. Горчакова та ін. – К.: Вища школа, 2001. – 482 с.
33. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В. и др. Ишемическое посткондиционирование миокарда: новый способ защиты сердца от реперфузионного повреждения // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77, № 5. — 88с.
34. Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. — СПб.: ООО Студия «НП-Принт», 2013. — 423с.

35. Ясилин В. С. Ишемическая болезнь сердца // Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б. В. Петровский. – Москва: Советская энциклопедия, 1978 – 653с.
36. Krebs H.A., Henseleit K. Untersuchungen ueber die Harnstoffbildung im Tierkoerper // Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. — 1932. — Vol. 210. — 31-38p.
37. Langendorff O. Untersuchungen am uberlebenden Säugetierherzen // Pflügers. Arch. — 1895. — Vol. 61. — 299p.
38. Merin R.G. The isolated heart preparation // Br. J Anaesth. — 1988. — Vol. 60. — № 8. — Suppl. 1. — 45p.
39. Minasian S.M., Galagudza M.M., Dmitriev Y.V. et al. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* — 2014. — 11p.
40. Neely J.R. et al. Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart // *Am. J. Physiol.* 1973. — Vol. 225. — № 3. — 669p.