

ТУРШИЛТЫН ХАРХАНД ЗҮРХНИЙ ШИГДЭЭС ҮҮСГЭХ АРГАЧЛАЛ, СУДАЛГААНД НЭВТРҮҮЛЭХ НЬ

Т.Даваасамбуу¹, Б.Оюунчимэг¹, Г.Энхболд¹, С.Бадамцэцэг¹,
Р.Лхаасүрэн¹, Л.Хүрэлбаатар^{1,2}.

¹Эм судлалын хүрээлэн

²Монос Групп

davaasambuu@monos.mn

A BRIEF REVIEW ON RAT MODELS OF MYOCARDIAL INFRACTION

Davaasambuu T¹, Oyunchimeg B¹, Enkhbold G¹, Badamtsetseg S¹,
Lkhaasuren R¹, Khurelbaatar L^{1,2}

¹Drug research institute

²Monos Group

davaasambuu@monos.mn

ᠲᠣᠶᠢᠮ ᠰᠤᠳᠠᠯᠭᠠᠭ᠎ᠠ

Abstract

Myocardial infarction (MI) is necrosis and death of heart muscle secondary to ischemia and acute coronary artery thrombosis. MI, commonly known as a heart attack, happens when the oxygen rich blood flow to a part of the heart muscle is blocked for a prolonged period, causing damage or death to the heart tissue. This blockage is most often caused by a buildup of fat, cholesterol, and other substances, which form a plaque in the coronary arteries. Furthermore, patients with cancer constitute a high-risk population for cardiovascular disease and as of the last 5 years, 50% of patients with cardiovascular disease have been diagnosed with cancer, according to World Health Organization. The provision of complete insight into MI complications along with designing a preventive program against MI seems necessary. The use of medications has been practiced over the years for the prevention of HF. However, some of these medications produce adverse effects and due to high cost are not easily available to every patient. Over the past decades, there has been a significant rise in the use of herbal supplements based on traditional medicine to prevent, avoid, and/or treat different conditions, including cardiovascular disease; this rise results from a natural source, efficiency with few or no adverse effects and low cost. In vivo models of heart failure (HF) and myocardial infarction (MI) are essential for understanding the pathophysiology of these conditions and for developing new treatments. These models typically involve inducing heart failure or myocardial infarction in animals, such as rodents to study disease mechanisms and evaluate potential therapies.

In this review, we discuss the most common preclinical models of MI currently employed in cardiovascular research. Among them, MI induced heart failure is a method of ligation of the left anterior descending artery of coronary an experimental animal. Its physiological relevance, cost-effective, uncomplicated, and suitable method for evaluating research results. The rat model of myocardial infarction offers numerous advantages that make it a valuable tool for cardiovascular research.

Key words: Myocardial infarction, in-vivo model, rat

Удиртгал

Дэлхий дахинд зүрх судасны тогтолцооны өвчлөл үхлийн шалтгаан болсоор байна. Сүүлийн 5 жилийн байдлаар зүрх судасны тогтолцооны өвчнөөр өвчлөгсдийн 50% нь хавдрын шалтгаанаар оношлогдсон гэж ДЭМБ-ийн мэдээлэл байдаг. Энэ нь цаашлаад нийгэм, эдийн засгийн үзүүлэлт буурах нэг шалтгаан юм. Ялангуяа архаг явцтай зүрхний шигдээс (MI) өвчлөлийг нэн тэргүүнд эмчлэх

нь өнөө үеийн тулгамдсан асуудлуудын нэг болжээ. Дэлхийд зүрх судасны тогтолцооны өвчнөөр жилд 17 сая хүн нас бардаг байна¹.

Монгол Улсын хүн амд зүрх судасны тогтолцоо (ЗСТ)-ны шалтгаант нас баралт сүүлийн 10 жилийн дунджаар жилд 5700 бүртгэгдэж, нийт нас баралтын 33.7%-ийг эзэлж байна. Зүрх судасны тогтолцооны өвчний шалтгаант нас баралт 2019 оны байдлаар хүн амын нийт нас баралтын

32.1%-г эзэлж байжээ. Өөрөөр хэлбэл зүрх судасны тогтолцооны өвчний улмаас жил бүр 5000-5500 хүн буюу 3 хүний 1 нь нас барж байгаа бөгөөд МУ-ын хүн амын нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан болсон хэвээр байна.

Зүрх судасны тогтолцоо (ЗСТ)-ны өвчнөөс зүрхний ишемит өвчин, тархины цус харвалт, зүрх судасны тогтолцооны бусад өвчин, зүрхний шигдээс дийлэнх хувийг эзэлж байна.

2019 оны байдлаар зүрх судасны тогтолцооны өвчнөөр нас барсан нийт хүмүүсийн 23.7%-ийг тархины цус харвалт, 44.7%-ийг зүрхний шигдээс эзэлж байна². 2021 оны байдлаар ЗСТ-ны өвчний дотор зүрхний шигдээс 34.9% болж, 2011 он болон 2020 оныхоос 6.9-7.0 нэгжээр буурсан үзүүлэлттэй байна. Зүрхний ишеми өвчнөөр нас барсан хүний тоо өмнөх 2011 он болон 2020 оныхоос 15-456 хүнээр тус тус буурсан байна³. Тиймээс зүрх судасны тогтолцооны өвчлөлөөс сэргийлэх, ялангуяа зүрхний шигдээс, тархины цус харвалтаас сэргийлэх үйлдэл бүхий ургамлын гаралтай эм, эмийн бүтээгдэхүүнийг гарган авч зах зээлд нэвтрүүлэх нь чухал ач холбогдолтой асуудлуудын нэг болсон байна.

Эм судлалын хүрээлэн нь Монголын Уламжлалт Анагаах Ухаан (МУАУ)-д хэрэглэгддэг уламжлалт эмийн жорыг судлан орчин үеийн эмийн технологийг хөгжүүлэх зорилготой ажиллаж байна.

МУАУ-нд зүрхийг “таван цулын хаан” хэмээдэг. Зүрхэнд оршиж буй түгээмэл гүйгч хий нь бүх биеийн хөдөлгөөн, сүв замыг нээх үйлийг үзүүлдэг бол бүтээгч шар нь оюун ухааныг нээх, хэрэг явдалд шамдан орох, омог зоригийг үүсгэн барилдуулах үйлдэлтэй гэжээ. Зүрхэнд орших түгээмэл гүйгч хийн үйл ажиллагаа алдагдаж, цусыг тархаах үйлдэл нь хямарснаас бие махбодод хүрэх шим тэжээл мууддаг байна. Зүрхний өвчнийг анагаахдаа зүрхний өвчний хувиралтын байдалд үндэслэн голдуу хий дарах, хий цусны гүйдлийг сайжруулахыг эрхэмлэх, халуун шар усыг арилгах, зүрхний гэмтлийг эрүүлжүүлэх зарчмыг баримталдаг. МУАУ-д зүрхний өвчний үед хий цусны гүйдлийг сайжруулах зорилгоор

агар-8, агар-17, агар-19, задь-5 талх эмийг, зүрхний өвдөлт намдаах зорилгоор сэржом-6, ажигсэржом-5, брогнин-6, хийн гэм арилгах зорилгоор задь-3, агар-35, ажигсэржомын ганц тан, цагаан судсыг гэмтээсэн бол сampilноров, халуун их бол гавар-7, гавар-9, гавар-25, зүрхний долгисолд шош-7, гоюу-13, гол судлын хийд амь баригч-11, шар ус хавсарсан бол сэндэн-4 тан эм зэрэг жоруудыг хавсруулан хэрэглэнэ хэмээжээ⁴⁻⁶. Зүрхний өвчний эдгээр уламжлалт жоруудыг судлан эмнэл зүйн үйлдлийг тогтоохын тулд туршилтын харханд зүрхний эмгэг, ялангуяа зүрхний шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэх, судалгааны аргачлалыг баталгаажуулж судалгаанд нэвтрүүлэх үндсэн зорилгын хүрээнд бид туршилтын харханд зүрхний шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэх аргачлалуудыг багцлан нэгтгэсэн.

Зүрх судасны тогтолцооны эмгэгийн зүүн ховдол (LV)-ын дутмагшил болон зүрхний ховдлын дутмагшлын гаралтай шигдээс (LVEF) гэсэн 2 өвчлөл нь түгээмэл тохиолддог ($\geq 50\%$)⁷. Зүрхний дутмагшлын $\geq 50\%$ нь цус шахалтын гаралтай зүрхний гэмтэл (Heart failure with preserved ejection fraction, ЦШГЗГ), мөн зүрхний гэмтэл (Heart failure) гэсэн хоёр төрлийн хам шинжтэй бөгөөд эдийн үл нийцэх тогтолцооны үйл ажиллагаа алдагдах, хялгасан судасны нарийсал, хаван, үений гэмтэл, зүрхний томрол, фиброзод хүргэх гэх мэт эмнэл зүйн сөрөг шинж тэмдэгээр илэрдэг байна. Цус шахалтын гаралтай зүрхний гэмтэл нь бөөрний үйл ажиллагаа алдагдах, артерийн даралт ихсэх, чихрийн шижин, хэт таргалалтын үед илүүтэйгээр тохиолддог⁸. Зүрхний дутагдал нь зүрхний хэвийн бус үйл ажиллагааны хам шинжээр илэрдэг өвчин юм⁹. Зүрхний дутагдал нь систолын (SHF) болон диастол (DHF)-ын гаралтай гэсэн хоёр төрөлд хуваагддаг. Систолын гаралтай зүрхний дутагдал нь миокарди агших чадваргүй болох, цус шахах үйл ажиллагаа алдагдах үйлээр илэрдэг бол диастолын гаралтай зүрхний дутагдлын үед ховдлын булчингийн сулралаас үүдэлтэй даралтаас хамааран ховдлын цусны хангамж хангалтгүй байгаатай

холбоотойгоор тайлбарладаг. Үүнээс гадна гэмтсэн миокард болон ховдлын хананы идэвхгүй байдал, Зүрхний гэмтсэн эсийн гаднах матрицийн динамикийн үйл ажиллагаа алдагдаж, миоцитын эсийн зохион байгуулалт өөрчлөгдсөн зэрэг шалтгаантайгаар зүрхний дутагдал илэрнэ¹⁰. Туршилтын амьтны эмгэг загварт систолын гаралтай зүрхний дутагдлыг үүсгэдэг. Диастолын гаралтай зүрхний дутагдлыг туршилтын амьтанд үүсгэхэд систолын гаралтай зүрхний дутагдлаас илүү төстэй үүсдэг ч гэсэн энэ нь цаг хугацаа шаарддаг, туршилт хийхэд маш хүндрэлтэй байдаг тул ихэвчлэн систолын гаралтай зүрхний дутагдлыг туршилтын амьтанд үүсгэж судалгааг гүйцэтгэдэг. Туршилтын амьтдад зүрхний шигдээсийг хэд хэдэн төрлийн аргачлалаар үүсгэдэг. Хүний зүрхний өвчний эмгэг жамтай төстэй зүрхний дутагдлыг туршилтын амьтанд миокардын шигдээс (myocardial infarction/MI), зүрхний шигдээсийн реперфузи (ischemia-reperfusion/IR), зүрхний гипертрофи, зүрхний аортын нарийсал зэрэг аргачлалыг ашигладаг¹¹.

1. Зүрхний булчингийн эмгэгийн арга аргачлалын судалгаа:

1.1.Доксирубицин (адриамицин/DOX):

Доксирубицин нь цитостатик эмчилгээнд хэрэглэдэг хамгийн их тархсан адриамицины төрлийн бодис юм. Доксирубициныг удаан хугацаагаар хэрэглэвэл кардиомиопати үүсгэнэ. Энэ нь хүний кардиомиопати өвчний адил туршилтын амьтдад систолийн гаралтай зүрхний дутагдал үүсгэдэг. Доксирубицин нь хэрэглэж байгаа тунгаас хамааран зүрхний дутагдал, улмаар зүрхний цохилтыг түргэсгэх үйлдэлтэй¹²⁻¹⁵. Доксирубицинийг долоо хоногт нэг удаа, нийт 6 долоо хоног болон түүнээс дээш хугацаагаар хэрэглэх нь туршилтын амьтдад кардиомиопатийн гаралтай зүрхний эмгэг үүсгэдэг¹⁶⁻¹⁸. Доксирубициний эхний тарилтын тун нь 5 хоногийн дараа туршилтын хулганы зүүн ховдол (LV)-ын үйл ажиллагааг

алдагдуулдаг¹⁹ ба тухайн эмийг судсаар болон зүрхний титэм судсаар тарих үед хамгийн бага тундаа зүрхний эмгэгийг өдөөдөг²⁰. Доксирубицинээр өдөөгдсөн кардиомиопати нь ховдлын хана сийрэгжих, систолын даралтын хямрал, шингэн хуримтлагдах, мэдрэл шингэний зохицуулга (neurohumoral)²¹, диастолын үйл ажиллагаа хямарсантай холбоотой ховдлын гаралтай зүрхний эмгэгийг үүсгэдэг^{14,17,22,23}. Улмаар доксирубицин нь эндокардийн судасны хямрал, эндотелийн ажиллагааг сулруулж, зүрхэнд үрэвслийн урвалыг өдөөж тосгуурын тромбоз, миокардитыг үүсгэдэг^{12,24-26}. Доксирубицины аргачлал нь гүйцэтгэхэд хялбар, зүрхний эмгэг богино хугацаанд үүсдэг, мөн архаг болон цочмог хэлбэрийн зүрхний эмгэг үүсгэхэд тохиромжтой¹⁹.

1.2.Гомоцистеин (Homocysteine):

Гомоцистеин нь зүрхний стресс, зүрхний үйл ажиллагааны алдагдал, цусны даралт ихэсгэх эмгэг жамаар гипергомоцистеинми (hyperhomocysteinemia) үүсгэдэг болох нь тогтоогдсон^{27,28}. Туршилтын харханд 10 долоо хоногийн турш гомоцистеин агуулсан хоол тэжээлийг өгвөл гипергомоцистеинми үүсгэх ба энэ нь ховдлын систолын болон диастолын үйл ажиллагааг хямраадаг^{28,29}. Хэт исэлдэлтийн хортой үлдэгдэл болон үрэвслийн урвалын нөлөөгөөр зүрхний эмгэг үүснэ²⁷.

1.3.Изопротеренол (Isoproterenol):

Изопротеренолыг хэт их тунгаар хэрэглэх нь кардиомиоцитийн үхжил, улмаар миокардийн дутагдлыг үүсгэдэг ба амьтан болон хүнд зүрхний фиброз ижил илэрнэ³⁰⁻³². Миокардын гэмтлийн үндсэн шалтгаан нь хүчилтөрөгчийн хангамжийн алдагдал, миокардын хэт идэвхжлээс хамаардаг. Изопротеренолыг 7 хоногийн турш хулганад уулгавал

зүрхний үйл ажиллагааг алдагдуулдаг байна³³. Туршилтын хархны арьсан дор изопротеренолыг 3 хоног тарихад тунгаас хамааран зүрхний үйл ажиллагаа хямарч, мэдрэлийн эсийн үйл ажиллагаа алдагдан^{34,35}, 2-12 долоо хоногийн дараа зүүн ховдол (LV)-ын тэлэлт болон гипертрофи үүсч, цаашлаад кардиомиоцитын үхжил явагддаг^{36,37}. Гэвч изопротеренолыг хархны зүрхний шигдээсийн өмнө хэрэглэх нь зүрхийг хамгаалах нөлөөг үзүүлдэг³⁶. Энэхүү аргыг бусад аргачлалуудтай харьцуулахад энгийн, хялбар байдаг боловч изопротеренолыг өндөр тунгаар хэрэглэх нь туршилтын амьтны үхлийн түвшинг 80% хүртэл ихэсгэдэг сул талтай. Иймээс зүрхний архаг дутагдал (congestive heart failure/CHF)-ыг үүсгэх загварт тохиромжгүй³⁴.

1.4.Монокроталин (Monocrotaline/MCT):

Монокроталин нь *Crotalaria spectabilis* ургамлаас гарган авсан хорт бодис юм. Монокроталинийг хэвлийн хөндий, судсаар болон арьсан дор 4-6 долоо хоногийн турш тарихад баруун ховдлын үйл ажиллагааны хямрал үүсдэг³⁸⁻³⁹. Монокроталинаар үүсгэсэн зүрхний эмгэгийн эмгэг жам нь монокроталиний задрал элгэнд явагдсанаас тухайн задралаас үүссэн хорт нэгдлүүд нь цусны улаан эсээр уушги руу зөөвөрлөгдөн уушгины хучуур эдийн гэмтэл үүсгэдэг⁴⁰. Түүгээр зогсохгүй монокроталин нь элэг болон бөөрийг гэмтээдэг^{41,42}. Мөн уушгины судасны хучуур эдэд үрэвслийн урвалыг өдөөж, тромбоцитыг идэвхжүүлэн, эндотелийн үйл ажиллагааны алдагдал, уушгины артерийн даралт ихэсгэдэг. Эдгээр өөрчлөлтүүд нь баруун ховдол (RV)-ын систолын болон диастолын даралтыг ихэсгэж гипертрофи, цаашлаад зүрхний эмгэг үүсгэдэг^{43,44}.

1.5.Миокардийн шигдээсээс үүдэлтэй зүрхний эмгэг (MШҮЗЭ, Myocardial

infarction-induced HF): Туршилтын амьтны миокардийн цочмог гэмтэл нь зүрхний шигдээс өвчний үндсэн шалтгаан болдог төдийгүй миокардийн цочмог гэмтэл нь хүний элэгний эмгэг, титэм судасны бөглөрөл үүсэх шалтгаан болдог. Туршилтын хархны титэм судасны зүүн урд уруудах хэсгийн артерийн судсанд боолт тавих арга нь сүүлийн үед түгээмэл ашиглагдаж байгаа, нийтэд хүлээн зөвшөөрөгдсөн зүрхний эмгэг үүсгэх аргачлал бөгөөд миокардийн дараах зүрхний шигдээс, зүрхний эмгэгийн физиологийн өөрчлөлтийн талаар тайлбар хийхэд тохиромжтой⁴⁵⁻⁴⁸. Зүрхний өөрчлөлт нь миокардийн хэт ачаалалт, мэдрэл шингэн(neurohumoral)-ий идэвхжлийн механизмаар эсийн гаднах матрицын өөрчлөлттэй холбоотойгоор явагддаг⁴⁹⁻⁵¹. Мэс засал хийгдсэн туршилтын хулгануудад 4 долоо хоногийн дараа зүрхний эмгэг аажмаар явагдсан байдаг⁵²⁻⁵⁴. Хархны титэм судасны зүүн урд уруудах хэсгийн артерийн судсанд боолт тавьснаас хойш 8 долоо хоногийн дараа зүрхний үйл ажиллагаа 25% хүртэл буурдаг⁵⁵. Зүүн ховдол (LV)-ын үйл ажиллагааны бууралтаас үүдсэн зүрхний шигдээсийн хэмжээ 10-45% байдаг. Үүнд: Зүрхний архаг дутагдлын явц нөлөөлдөг. Гипертрофийн молекулын маркерууд нь зүрхний архаг дутагдлыг ихэсгэдэг бөгөөд зүүн ховдлын 30%-ийг гэмтээж байгаагаараа зүрхний шигдээсийг нэмэгдүүлдэг⁵⁶. Туршилтын хулгана болон харханд үүсгэсэн зүрхний шигдээсийн үед туршилтын амьтдын үхлийн хэмжээ 35-50% хооронд хэлбэлздэг бөгөөд эмгэг үүсгэснээс хойш цагийн дотор үхэл тохиолддог^{57,58} байна.

1.6.Миокардитаар өдөөгдсөн зүрхний эмгэг(Myocarditis-inducedHF):Энэхүү аргачлал нь миокардитыг вирүсээр өдөөдөг. Энэ нь кардиомиопатийн

үндсэн шалтгаан болдог. Coxsackie-B3 (CB3) ба энцефаломиокардитын вирус (EMCV)-ийг туршилтын амьтдад миокардитыг үүсгэх зорилгоор хэрэглэдэг^{59,61}. Туршилтын амьтанд энцефаломиокардитын вирусийг тарьсны дараа 4-14 хоногийн дараа зүрхний миоцит эсийг үхжилд хүргэж, зүүн, баруун ховдлын тэлэлт явагддаг^{60,61,62}. Энэхүү загварыг Balb/c хулгана дээр хийхэд тохиромжтой., Бусад омгийн болон DBA/2 хулганууд нь вирусийн халдварт тэсвэргүй⁶³.

2. Эм судлалын хүрээлэнгийн Фармакологийн секторт нэвтрүүлэх боломжтой аргачлалууд

Эм судлалын хүрээлэнгийн Фармакологийн сектор нь зүрх судасны тогтолцооны эмгэг, ялангуяа зүрхний булчингийн шигдээсийг туршилтын харханд үүсгэх арга аргачлалыг судалж, судалгаанд нэвтрүүлэх чиглэлээр ажиллаж байна.

Дэлхийн олон эрдэмтэн судлаач нар зүрх судасны тогтолцоонд нөлөөлөх эм бэлдмэлийг гарган авах, түүний үйлдлийг судлахдаа зүрхний булчингийн шигдээсийг туршилтын амьтанд үүсгэсэн арга, аргачлалыг 2 хувилбараар голчлон гүйцэтгэж байна.

2.1.Зүрхний булчингийн шигдээсийг туршилтын амьтанд үүсгэсэн аргын онолын тайлбар

Хятадын эрдэмтэн Шин Чин Чуан нь S-allylcysteine-ий зүрх судасны тогтолцоог хамгаалах үйлдлийг тогтоохдоо зүрхний булчингийн шигдээс (MI)-ийг туршилтын харханд үүсгэн S-allylcysteine-ийн фармакологийн үйлдлийг судалсан байна. Тухайн эрдэмтэн туршилтын амьтны уушгины артер болон зүрхнээс 3 мм-ийн зайтай зүрхний титэм судсыг ариутгасан 6-0 хэмжээтэй уусдаггүй мэс заслын утсаар боож, зүрхний булчингийн шигдээсийг үүсгэсэн. Шигдээсийг үүсгэсний дараа туршилтын хархны цусны ийлдсэнд H₂S (Hydrogen sulfide)-г тодорхойлсон. Мөн судалгааны үр дүнг туршилтын хархны зүрхний бичлэг

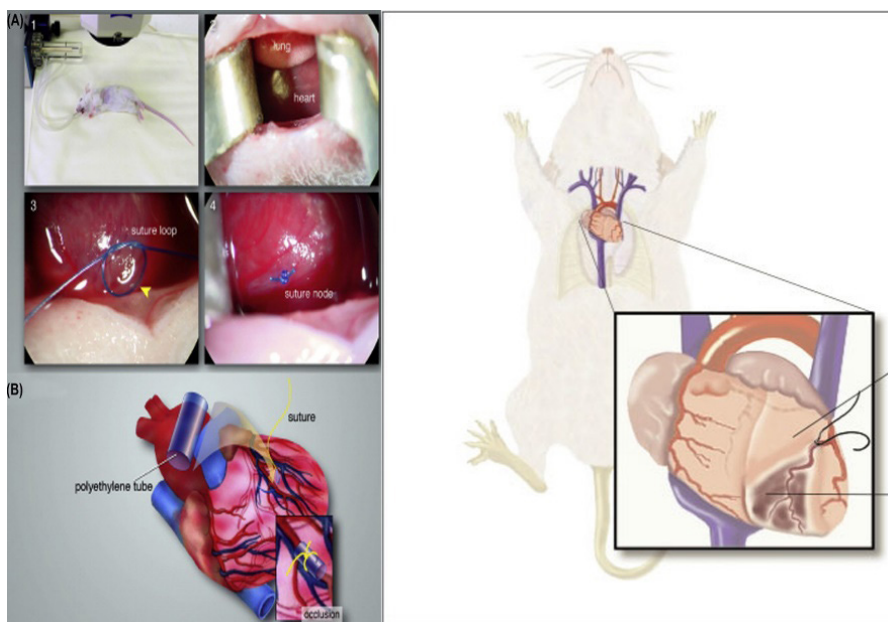
(Electrocardiogram, EGG)-ээр үнэлж үр дүнг тооцоолсон⁶⁴. Бразилын судлаач Леонардо нь бусад судлаачдын хамтаар туршилтын харханд зүрхний булчингийн шигдээсийг үүсгэх эмгэг загварыг боловсруулж, туршилтын харханд дээр судалгаа хийсэн. Мөн туршилтын хархны зүрхний булчингийн титэм судсанд боолт хийх аргыг туршиж, энэхүү арга нь зүрхний булчингийн шигдээс үүсгэх хамгийн тохиромжтой, богино хугацааны арга гэдгийг судалгааныхаа үр дүнгээр тодорхойлжээ⁶⁵. Туршилтын харханд зүрхний булчингийн шигдээс үүсгэх өөр нэг аргачлалыг зарим судлаачид судалгаандаа ашигласан. Энэ нь мэс заслын аргаар титэм судсанд боолт тавихгүйгээр изопротеренол (isoproterenol) бодисыг туршилтын хархны арьсан дор тарьж зүрхний шигдээс үүсгэх аргачлалыг сонгон, судалгааг гүйцэтгэсэн. Судалгааны үр дүнгээ туршилтын хархны цусны ийлдсэн дэх креатинин киназа (Creatine kinase, CK-MB), лактатдегидрогеназа (LDH), зүрхний булчингийн агшилтын интеграл буюу cardiac troponin T, зүрхний шигдээсийн талбайн хэмжээгээр үнэлсэн байна. Мөн tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD)-ийн хэмжээг ELISA-ийн аргаар тодорхойлжээ⁶⁷. Дээрх хоёр арга аргачлалыг Эм судлалын хүрээлэнгийн Фармакологийн сектор нь туршиж үзэх бололцоотой бөгөөд эхний ээлжинд бид зүрхний булчингийн титэм судсанд боолт тавих мэс заслын аргыг сонгон зүрхний булчингийн шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэх туршилтыг гүйцэтгэхээр шийдвэрлэсэн. Энэ арга нь эмгэг загварыг богино хугацаанд үүсгэх, цаашлаад зүрхний булчингийн хананд мөн үхжил үүсгэх давуу талтай юм. Мөн энэ арга нь зүрхний шигдээс үүссэн зүрхний булчингийн хананы зузаан, морфологи бүтцийг гистоморфологийн шинжилгээгээр дүгнэхэд дөхөмтэй гэж бид үзсэн.

2.2.Зүрхний булчингийн шигдээс үүсгэх аргачлал

Зүрхний булчингийн шигдээсийн эмгэг загварыг туршилтын харханд зүрхний

титэм судсанд мэс заслын аргаар боолт тавьж үүсгэнэ⁶⁴. Туршилтын хархнуудад “кетамин+зайлазин” (75 мг+10 мг/кг)-ны холимгийг хэвлийн хөндий болон булчинд тарьж нойрсуулна. Туршилтын хархнуудын цээжний хэсэгт үсийг хусаж, мэс заслын талбайг бэлтгэнэ. Мэс заслын талбайг 70%-ийн спиртээр ариутган, иодын уусмалаар

арчина. Дараа нь зүрхний байрлал тушаа 3-аас 4-р хавирганы дундуур зүсэлт хийж, тухайн хавирганы дундуур тэлэгч байрлуулна. Тэлэгч тавьсны дараа уушгины артер, зүрхний булчингаас 3 мм-ийн наагуур зүрхний булчингийн титэм судсанд 0-6 хэмжээтэй хайлдаггүй мэс заслын утсаар боолт тавина (Зураг 1)⁶⁸⁻⁷⁰.



Зураг 1. Туршилтын хархны зүрхний булчингийн титэм судсанд мэс заслын аргаар боолт тавьсан байдал

Мэс заслыг гүйцэтгэж байх явцад мал эмнэлгийн ариутгал, халдваргүйжүүлэлт болон асептик, антисептикийн дүрэм журмыг сайтар баримтлана. Титэм судсанд мэс заслын боолт тавьсны дараа тэлэгчийг авч хавиргыг хэвийн байрлалд оруулна. Дараа нь 4-0 хэмжээтэй ариутгасан уусдаг мэс заслын утсаар туршилтын хархны цээжний хөндийг хаана. Мэс заслыг дуусгасны дараа туршилтын хархнуудыг 30 минутын турш нойрсуулалтын түвшинд байлгах шаардлагатай. Энэ нь зүрхэнд үүсэх өвдөлтийн шокийг арилгах үүрэгтэй. Титэм судсанд мэс заслын боолт тавьснаас хойш 48 цагийн дотор үхээгүй амьтдыг сонгон авч эмчилгээг гүйцэтгэнэ. Мэс заслыг гүйцэтгэхээс 1 цагийн өмнө туршилтын хархнуудын зүрхний цохилт, систол болон диастолын даралтыг хэмжиж, зүрхний

бичлэгийг хийсэн байна. Мэс засал дууссанаас 12 цагийн дараа мөн зүрхний цохилт, систол, диастолын даралтыг хэмжиж, зүрхний бичлэг хийсэн байх ёстой.

Дүгнэлт

Зүрхний эмгэг, ялангуяа зүрхний шигдээс өвчнийг анагаах эм бэлдмэлийн үйлдлийг тогтоох судалгааг In vivo аргаар судлах төрөл бүрийн аргачлал хэрэглэгдэж байгаагаас миокардийн шигдээсээс үүдэлтэй зүрхний эмгэг (МШҮЗЭ, Myocardial infarction-induced HF) загвар нь амьтан дээр хамгийн тохиромжтой, судалгааны зардал багатай, туршилтын үр дүн, зүрхний эмгэгийн физиологийг тайлбарлахад дөхөмтэй байдгаараа бусад аргачлалуудаас давуу юм. Туршилтын харханд энэхүү аргаар зүрхний шигдээсийн эмгэг загвар үүсгэж, зүрхний шигдээсэнд нөлөөлөх эм бэлдмэлийн

фармакологийн судалгааг гүйцэтгэх нь илүү тохиромжтой гэж дүгнэж байна.

Ном зүй

1. Reeve JLV., Duffy AM., et al. Don't lose heart-therapeutic value of apoptosis prevention in the treatment of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 9.2005.p.609-622.
2. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт-2019, Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв, 2019, х.147, 186.
3. Эрүүл мэндийн статистик-2021, Үндэсний статистикийн хороо, 2022.х.39-40.
4. Сээсрэгдорж С., Чимэдрагчаа Ч. “Монголын уламжлалт анагаах ухааны өвчнийг анагаах увдис” Улаанбаатар Хөх төр ХХК 2008, х.55-161.
5. Болд Ш., Мөнхтуяа Ц болон З.Ариунаа нар., “Монголын уламжлалт анагаах ухааны эм найрлагын судлал” Мөнхийн үсэг ХХК, Улаанбаатар хот 2014, х.164-168.
6. Баавгай Ч., Болдсайхан Б. “Монголын уламжлалт анагаах ухаан” Улсын хэвлэлийн газар, Улаанбаатар хот 1989, х.139.
7. Ponikpowski P., Voors AA., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 18. 2016.p.79-89.
8. Valero-Munoz M., Backman W. et al. Murine models of heart failure with preserved ejection fraction: a “fishing expedition”. *JACC Basic Transl Sci* 2.2017.p.770-789.
9. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray JJ. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: *Eur J Heart Fail* 10, 2008.p.933-989.
10. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 92: 2006.p.712-718.
11. Yemen Wu., Xing Yin et al. Acute myocardial Infarction in rats. *Journal of visualized experiments*. Issue 48.2011.p.2464.
12. Bras-Silva C., Fontes-Sousa AP., Moura C., Areias JC., Leite-Moreira AF. Impaired response to ET(B) receptor stimulation in heart failure: functional evidence of endocardial endothelial dysfunction? *Exp Biol Med (Maywood)* 231: 2006.p.893-898.
13. Chekanov VS. A stable model of chronic bilateral ventricular insufficiency (dilated cardiomyopathy) induced by arteriovenous anastomosis and doxorubicin administration in sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 1999.p.198-199.
14. Taniyama Y, Walsh K. Elevated myocardial Akt signaling ameliorates doxorubicin-induced congestive heart failure and promotes heart growth. *J Mol Cell Cardiol* 34: 2002.p.1241-1247.
15. Terrand J., Xu B., Morrissy S., Dinh TN., Williams S., Chen QM. p21(WAF1/Cip1/Sdi1) knockout mice respond to doxorubicin with reduced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*.2011.
16. Delgado RM., Nawar MA., Zewail AM., et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor treatment improves left ventricular function and mortality in a murine model of doxorubicin-induced heart failure. *Circulation* 109: 2004.p.1428-1433.
17. Lou H., Danelisen I., Singal PK. Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 36: 2004.p.683-690.
18. Szenczi O., Kemecei P., Holthuijsen MF., et al. Poly (ADP-ribose) polymerase regulates myocardial calcium handling in doxorubicin-induced heart failure. *Biochem Pharmacol* 69: 2005.p.725-732.
19. Mihm MJ., Yu F., Weinstein DM., Reiser PJ., Bauer JA. Intracellular distribution of peroxynitrite during doxorubicin cardiomyopathy: evidence for selective impairment of myofibrillar creatine kinase. *Br J Pharmacol* 135: 2002.p.581-588.
20. Monnet E., Chachques JC. Animal models of heart failure: what is new? *Ann Thorac Surg* 79: 2005.p.1445-1453.

21. Arnolda L., McGrath B., Cocks M., et al. Adriamycin cardiomyopathy in the rabbit: an animal model of low output cardiac failure with activation of vasoconstrictor mechanisms. *Cardiovasc Res* 19: 1985.p.378–382.
22. Bras-Silva C., Leite-Moreira AF. Myocardial effects of endothelin-1. *Rev Port Cardiol* 27: 2008.p.925–951.
23. De Angelis A., Piegari E., Cappetta D., et al. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation* 121: 2010.p.276–292.
24. Lou H., Danelisen I., Singal PK. Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 36: 2004.p.683–690.
25. Taniyama Y., Walsh K. Elevated myocardial Akt signaling ameliorates doxorubicin-induced congestive heart failure and promotes heart growth. *J Mol Cell Cardiol* 34: 2004.p.1241–1247.
26. Takemura G., Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis* 49: 2007.p.330–352.
27. Joseph J., Joseph L., Shekhawat NS., et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: 2003.p.679–686.
28. Joseph J., Washington A., Joseph L., Koehler L., et al. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: 2002.p.2567–2574.
29. Devi S., Kennedy RH., Joseph L., et al. Effect of long-term hyperhomocysteinemia on myocardial structure and function in hypertensive rats. *Cardiovasc Pathol* 15: 2006.p.75–82.
30. Padmanabhan M., Prince PS. Preventive effect of S-allylcysteine on lipid peroxides and antioxidants in normal and isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: a histopathological study. *Toxicology* 224: 2006.p.128–137.
31. Padmanabhan M., Rajadurai M., Prince PS. Preventive effect of S-allylcysteine on membrane-bound enzymes and glycoproteins in normal and isoproterenol-induced cardiac toxicity in male Wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 103: 2008.p.507–513.
32. Teerlink JR., Pfeffer JM., Pfeffer MA. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circ Res* 75: 1994.p.105–113.
33. Oudit GY., Crackower MA., Eriksson U., et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma-deficient mice are protected from isoproterenol-induced heart failure. *Circulation* 108: 2003.p.2147–2152.
34. Grimm D., Elsner D., et al. Development of heart failure following isoproterenol administration in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res* 37:1998. p.91–100.
35. Zbinden G., Moe RA. Pharmacological studies on heart muscle lesions induced by isoproterenol. *Ann N Y Acad Sci* 156: 1969.p.294–308.
36. Halapas A., Papalois A., Staupoulou A., et al. In vivo models for heart failure research. *In Vivo* 22: 2008.p.767–780.
37. Buermans HP., Redout EM., Schiel AE., et al. Microarray analysis reveals pivotal divergent mRNA expression profiles early in the development of either compensated ventricular hypertrophy or heart failure. *Physiol Genomics* 21: 2008.p.314–323.
38. Usui S., Yao A., Hatano M., et al. Upregulated neurohumoral factors are associated with left ventricular remodeling and poor prognosis in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 70: 2006.p.1208–1215.
39. Plestina R., Stoner HB. Pulmonary oedema in rats given monocrotaline pyrrole. *J Pathol*

- 106: 1978.p.235–249.
40. Kay JM., Smith P., Heath D. Electron microscopy of *Crotalaria* pulmonary hypertension. *Thorax* 24: 1969.p.511–526.
41. Schoental R., Head MA. Pathological changes in rats as a result of treatment with monocrotaline. *Br J Cancer* 9: 1955.p.229–237.
42. Hessel MH., Steendijk P., et al. Characterization of right ventricular function after monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the intact rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: 2006.p.2424–2430.
43. Werchan PM., Summer WR., et al. Right ventricular performance after monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 256: 1986.p.1328–1336.
44. Bayat H., Swaney JS., et al. Progressive heart failure after myocardial infarction in mice. *Basic Res Cardiol* 97: 2002.p.206–213.
45. Gould KE., Taffet GE., Michael LH., et al. Heart failure and greater infarct expansion in middle-aged mice: a relevant model for postinfarction failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: 2002.H615–H621.
46. Bialik GM., Abassi ZA., et al. Evaluation of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in atrial granules of rats with experimental congestive heart failure. *J Histochem Cytochem* 49: 2001.p.1293–1300.
47. Patten RD., Hall-Porter MR. Small animal models of heart failure: development of novel therapies, past and present. *Circ Heart Fail* 2: 2009.p.138–144.
48. Fujihira S., Yamamoto T., et al. The high incidence of atrial thrombosis in mice given doxorubicin. *Toxicol Pathol* 21: 1993.p.362–368.
49. Li YY., Feldman AM. Matrix metalloproteinases in the progression of heart failure: potential therapeutic implications. *Drugs* 61: 2001.p.1239–1252.
50. Redfield MM. Epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2: 2000.p.179–180.
51. Gao XM., Dart AM., Dewar E., Jennings G., Du XJ. Serial echocardiographic assessment of left ventricular dimensions and function after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res* 45:2 000.p.330–338.
52. Li Y., Takemura G., Kosai K., et al. Critical roles for the Fas/Fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure. *Circ Res* 95: 2004.p.627–636.
53. Li Z., Tran TT., Ma JY., et al. p38 alpha mitogen activated protein kinase inhibition improves cardiac function and reduces myocardial damage in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 44: 2004.p.486–492.
54. Hwang GS., Oh KS., et al. Effects of KR-31378, a novel ATP-sensitive potassium channel activator, on hypertrophy of H9c2 cells and on cardiac dysfunction in rats with congestive heart failure. *Eur J Pharmacol* 540: 2006.p.131–138.
55. Pfeffer MA., Pfeffer JM., et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 44: 1979.p.503–512.
56. Gehrmann J., Frantz S., et al. Electrophysiological characterization of murine myocardial ischemia and infarction. *Basic Res Cardiol* 96: 2001.p.237–250.
57. Kuhlmann MT., Kirchhof P., et al. G-CSF/SCF reduces inducible arrhythmias in the infarcted heart potentially via increased connexin43 expression and arteriogenesis. *J Exp Med* 203: 2006.p.87–97.
58. Heymans S., Pauschinger M., De Palma A., et al. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator or matrix metalloproteinases prevents cardiac injury and dysfunction during viral myocarditis. *Circulation* 114: 2006.p.565–573.
59. Nishio R., Sasayama S., Matsumori A. Left ventricular pressure-volume relationship in a murine model of congestive heart failure due to acute viral myocarditis. *J Am Coll*

- Cardiol 40: 2002.p.1506–1514.
60. Yamada T., Matsumori A., Wang WZ., et al. Apoptosis in congestive heart failure induced by viral myocarditis in mice. Heart Vessels 14: 1999.p.29–37.
 61. Fairweather D., Kaya Z., Shellam GR., et al. From infection to autoimmunity. J Autoimmun 16: 2001.p.175–186.
 62. Matsumori A., Kawai C. An experimental model for congestive heart failure after encephalomyocarditis virus myocarditis in mice. Circulation 65: 1982.p.1230–1235.
 63. Wang QD., Bohlooly YM., Sjoquist PO. Murine models for the study of congestive heart failure: Implications for understanding molecular mechanisms and for drug discovery. J Pharmacol Toxicol Methods 50: 2004.p.163–174.
 64. Shin Chet Chuah, Philip K Moore., et al. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infraction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293.2007.p.2693-2701.
 65. Leonardo A.M. Zornoff., Sergio A.R. Paiva et al. Experimental myocardium infraction in rats: Analysis of the Model. Arq Bras Cardiol 93(3): 2009.p.403-408.
 66. Huaguo Chen., Yongfu Xu., et al. Baicalin ameliorates isoproterenol-induced acute myocardial infraction through iNOS, inflammation and oxidative stress in rat. Int J Clin Exp Pathol 8(9): 2015.p.10139-10147.
 67. Yanjie Lu., Yong Zhang., et al. MicroRNA-1 downregulation by propranolol in a rat model myocardial infraction: a new mechanism for ischaemic cardioprotection. Cardiovascular Research 84., 2009.p.434-441.
 68. Fu YL., Wang Z., et al. Cardioprotective effects of nitric oxide-aspirin in myocardial ischemia-reperfused rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293. 2007.p.1545-1552.
 69. Zhu YZ., Chong CL., Chuah SC., et al. Cardioprotective effects of nitroparacetamol and paracetamol in acute phase of myocardial infraction in experimental rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290. 2006.p.517-524.
 70. Stauss HM., Zhu YC., Redlich M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in infarct-induced heart failure in rats: bradykinin versus angiotensin II. J Cardiovasc Risk 1: 1994.p.255-262.

*Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
АУ-ы доктор, профессор З.Ариунаа*