

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЗОНЫ НЕКРОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Юлдашев Н.М., Алимходжаева Н.Т., Акбарходжаева Х.Н.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, e-mail: y\_nosir@rambler.ru.*

Оценены размеры зоны некроза у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда в зависимости от полового диморфизма. Размеры зоны некроза определены с помощью метода весовой планиметрии на 7 сутки течения экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что у крыс самок при экспериментальном инфаркте миокарда в сердце развивается некротическая зона с меньшими размерами, чем у крыс самцов. Однако при осложненном гипер- и гипореактивном инфаркте миокарда у крыс-самцов зона некроза статистически значимо уменьшается соответственно на 20 и 36 %. В отличие от самцов, у самок при осложненном гиперреактивном инфаркте миокарда намечается только тенденция к расширению зоны некроза. При гипореактивном инфаркте миокарда размеры зоны некроза были почти такими же, как при неосложненном инфаркте миокарда. Делается вывод, что, несмотря на развитие у самок при инфаркте миокарда зоны некроза меньших размеров, чем у самцов, состояние самого миокарда соответствует осложненному гипореактивному инфаркту миокарда. Вероятно, поэтому инфаркт миокарда у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин.

Ключевые слова: экспериментальный инфаркт миокарда, размеры зоны некроза, гипореактивный инфаркт миокарда, гиперреактивный инфаркт миокарда, половой диморфизм.

## CHARACTERISTICS OF FORMING NECROTIC AREA IN MYOCARDIAL INFARCT BASED ON GENDER

Yuldashev N.M., Alimkhodjaeva N.T., Akbarkhodjaeva Kh.N.

*Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, e-mail: y\_nosir@rambler.ru.*

The size of the necrotic area in the heart of rats and the activity of cardiac enzymes in their serum was estimated by experimental myocardial infarct depending on sexual dimorphism. The dimensions of the necrotic area was determined using planimetry weight method for 7 days. It was found that female rats in experimental myocardial infarct develop necrotic area with smaller dimensions than male rats. However, in complicated hyperactive myocardial infarction in male rats, necrosis area was significantly reduced by 20 and 36 percent. In contrast to males, females with complicated hyperactive myocardial infarction showed only a trend towards expanding areas of necrosis. Complicated hyperactive myocardial infarct sizes of necrosis areas were similar to uncomplicated myocardial infarction. It is concluded, although the development of myocardial infarction necrosis area is smaller in female rats in contrast to males, the state of the myocardium corresponds to complicated hyperactive myocardial infarction. Perhaps that is why myocardial infarction in women is more severe in comparison to men.

Keyword: experimental myocardial infarction, sizes of necrosis areas, hypo reactive myocardial infarction, hyper reactive myocardial infarction, sexual dimorphism.

Долгое время инфаркт миокарда считался болезнью мужчин, нежели женщин. Это связано с тем, что мужчины болеют инфарктом миокарда в молодом, трудоспособном возрасте, тогда как женщины, в большинстве случаев, болеют им в более старшем возрасте [11]. Так, было выявлено, что женщины болеют инфарктом миокарда примерно на 10–15 лет позже, чем мужчины, и это связывали с защитным действием эстрогенов [3]. Вероятно, это и стало основанием для более тщательного изучения патогенеза инфаркта миокарда у мужчин. В то же время выводы, вытекающие из этих исследований, автоматически переносятся на женщин.

Однако установлено, что у женщин, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, прогноз хуже, чем у мужчин. Так, смертность от первого сердечного приступа у женщин может достигать до 50 %, а смертность в течение первого года – до 38 %. У мужчин эти цифры составляют 30 и 25 % соответственно. После перенесенного инфаркта миокарда в результате развития сердечной недостаточности становятся нетрудоспособными 46 % женщин и 22 % мужчин [1].

Женщины с кардиогенным шоком, осложняющим инфаркт миокарда, чаще имеют неблагоприятные клинические характеристики и механические осложнения [5, 10]. Правда, более тяжелое течение инфаркта миокарда у женщин объясняют не половой принадлежностью, а другими клиническими факторами риска, например, пожилым возрастом и наличием сопутствующей патологии [4]. В то же время, несмотря на меньшую встречаемость инфаркта миокарда, смертность от него в ранние сроки у женщин, особенно молодых, намного выше [13, 14]. Этот факт доказывает, что инфаркт миокарда имеет свои особенности, связанные с полом. Вопросы, касающиеся развития инфаркта миокарда в зависимости от половой принадлежности, пока освещается только с позиции эпидемиологии. Исследования механизмов развития инфаркта миокарда в зависимости от пола практически отсутствуют.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка размеров некротического очага в миокарде у крыс разного пола и анализ результатов с позиции реактивности течения инфаркта.

#### **Материал и методы**

Эксперименты проводились на 18 белых крысах-самцах и 18 крыс-самок массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. В эксперимент брали не рожавших крыс-самок.

У 6 крыс самцов и 6 крыс самок экспериментальный инфаркт миокарда моделировали перевязкой нисходящей ветви передней левой коронарной артерии в верхней ее трети [6]. Оперативное вмешательство выполняли под нембуталовым наркозом (внутрибрюшинно в дозе 40 мг/кг массы тела). Во время операции животные находились на управляемом искусственном дыхании, которое проводили через катетер, введенный в трахею. Доступ к сердцу осуществляли через IV межреберье слева, и лигатуру на коронарную артерию в верхней ее трети накладывали под левым сердечным ушком. После послойного ушивания операционной раны в фазе выдоха животных переводили на самостоятельное дыхание. Животных, находящихся под легким эфирным наркозом, забивали на 7 сутки экспериментального инфаркта миокарда.

Для моделирования гипореактивного инфаркта миокарда 6-и крысам самцам и 6-и крысам самок вводили амидопирин в дозе 30 мг/кг массы [8] в течение 3 дней до операции и после до забоя. Для моделирования гиперреактивного инфаркта миокарда 6-и крысам самцам и 6-и крысам самок вводили пирогенал в дозе 50 МПД/кг массы [9] в течение 3 дней до операции и после до забоя.

После извлечения сердце помещали в холодный 0,9 % раствор КСІ до полного прекращения сокращений.

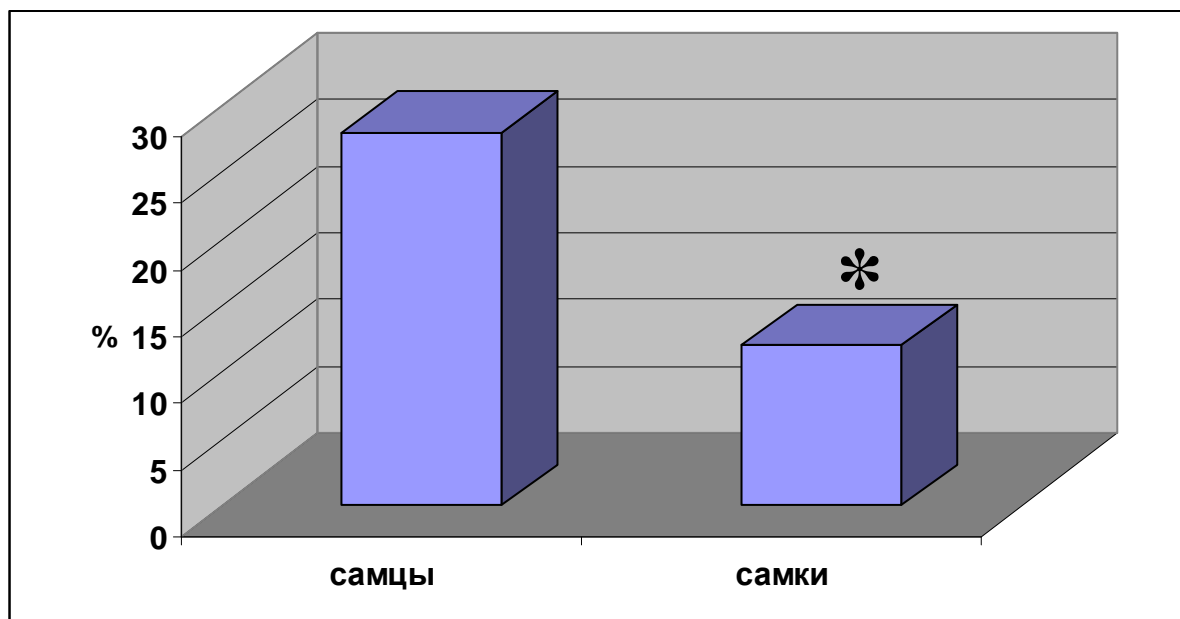
Размеры зоны некроза в сердце экспериментальных крыс определяли методом весовой планиметрии [12]. Размеры пораженного участка выявляли с помощью гистохимической реакции на сукцинатдегидрогеназу по Нахласу с использованием нитросинего тетразолия и сукцината натрия на фосфатном буфере (рН 7,6). После инкубации на фоне окрашенных участков «интактного» миокарда, на срезе четко визуализировалась неокрашенная зона некроза. В каждом образце определялась абсолютная масса некроза. Общая масса некроза в сердечной мышце вычислялась путем суммирования массы некроза на всех образцах. Абсолютная масса некроза пересчитывалась в относительную в процентах к массе целостного сердца.

Все цифровые результаты подвергали статистической обработки с применением критерия t Стьюдента.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

К 7 суткам экспериментального инфаркта миокарда из группы крыс самцов выжили 4 из 6 животных, что составляет 67 %. Значит, смертность в данной группе была равна 33 %. При этом к 7 суткам экспериментального инфаркта миокарда из группы крыс самок выжили 5 из 6 животных, что составляет 83 %. Смертность в данной группе была равна 17 %. Видно, что смертность отличается примерно в 2 раза.

Результаты планиметрических исследований показали, что на 7 сутки экспериментального инфаркта миокарда в сердце крыс-самок формируется некротический очаг, размеры которого на 55,8 % меньше, чем у самцов (рисунок).



*Размеры зоны некроза в сердце крыс разного пола на 7 сутки экспериментального инфаркта миокарда. \* –  $P < 0,05$  по сравнению со значением у крыс самцов*

Известно, что в основе нормального заживления инфаркта миокарда лежит синхронизация некротических и репаративных процессов [2]. При десинхронизации их может наблюдаться замедление некротических и отсроченное развитие репаративных процессов. При этом наблюдается гипореактивный инфаркт миокарда. А при десинхронизации в виде ускорения некротических и запаздывания репаративных процессов наблюдается гиперреактивный инфаркт миокарда. Следовательно, десинхронизация обычно является результатом нарушения реактивности сердечной мышцы. При последнем понижается прочность стенки сердца в зоне инфаркта, и гемодинамические факторы формируют постинфарктную аневризму сердца, а в более тяжелых случаях приводят к его разрывам.

Учитывая, что исходно реактивность организма может быть зависима от пола, представлял большой интерес изучение развития инфаркта миокарда при измененной реактивности в зависимости от полового диморфизма.

Полученные результаты показали, что при осложненном гипер- и гипореактивном инфаркте миокарда у крыс-самцов зона некроза статистически значимо уменьшается соответственно на 20 и 36 % (таблица). В отличие от самцов, у самок при осложненном гиперреактивном инфаркте миокарда намечается только тенденция к расширению зоны некроза (увеличение на 16 % по сравнению с неосложненным инфарктом миокарда оказалось статистически не значимым). При гипореактивном инфаркте миокарда размеры зоны некроза были почти такими же, как при неосложненном инфаркте миокарда.

Следовательно, осложнение инфаркта миокарда в виде нарушения синхронизации процессов некротизации и репарации привели к существенным изменениям в размерах зоны некроза только у крыс-самцов, практически не влияя на размеры некротического очага у самок.

Размеры зоны некроза (в % от общей массы сердца) у крыс с разной реактивностью миокарда при инфаркте в зависимости от пола

Экспериментальная группа	♀	♂
Нормореактивный инфаркт миокарда	12,21±0,36	27,60±1,05
%	100	100
Гиперреактивный инфаркт миокарда	14,21±1,93	21,96±1,67*
Δ% между нормо- и гиперреактивным инфарктом миокарда	+ 16,4	- 20,4
Гипореактивный инфаркт миокарда	12,01±1,83	17,79±1,77*
Δ% между нормо- и гипореактивным инфарктом миокарда	- 1,4	- 35,5

Примечание. \* –  $P < 0,05$  по сравнению с нормореактивным инфарктом миокарда.

Известно, что в эксперименте наибольших размеров с наименьшим разбросом среднего значения зона некроза достигает на 7 сутки после воспроизведения инфаркта миокарда [7]. На 15 и 30 сутки размеры зоны некроза окажутся намного меньше, вероятно, за счет сильного замещения его соединительной тканью. На основании этого можно предположить, что меньшие размеры зоны некроза у крыс-самцов при осложненном инфаркте миокарда являются результатом разницы в сроках ее формирования. При гиперреактивном инфаркте миокарда формирование зоны некроза, вероятно, наступает до 7 суток, тогда как при гипореактивном оно намного запаздывает. В обоих случаях размеры зоны некроза окажутся меньшими, чем у крыс с неосложненным инфарктом миокарда. У крыс-самок, как было отмечено выше, существенных изменений в размерах зоны некроза при осложненном и неосложненном инфаркте миокарда не наблюдалось.

### **Заключение**

Таким образом, проведенные исследования показали, что при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс самок на 7 сутки течения патологии развивается зона некроза с меньшими размерами, чем у крыс самцов. При осложненном гипер- и гипореактивном

инфаркте миокарда на 7 сутки течения патологии у крыс самцов наблюдается формирование зоны некроза меньших размеров, чем у крыс с нормореактивным инфарктом миокарда. Эти изменения объясняются с отставанием (гипореактивный инфаркт миокарда) или опережением (гиперреактивный инфаркт миокарда) формирования зоны некроза по сравнению с нормореактивным инфарктом миокарда. У крыс самок размеры зоны некроза при осложненном гипер- и гипореактивном инфаркте миокарда статистически значимо не отличаются от показателей нормореактивного инфаркта миокарда, при этом фактически соответствуя осложненному гипореактивному инфаркту миокарда. Вероятно, поэтому инфаркт миокарда у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин.

*Авторы выражают признательность к.м.н. С.Б. Гуриеву за помощь в моделировании экспериментального инфаркта миокарда, а также к.б.н. И.П. Азизову за помощь при проведении планиметрических определений.*

### Список литературы

1. Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Матвеев Д.Г. Ишемическая болезнь сердца: только ли возрастные различия с мужчинами? // Проблемы женского здоровья. – 2006. – № 1(1). – С.64-78.
2. Внутренние болезни / под ред. Е. Браунвальда. – М.: Медицина, 1995. – Кн. 5. – 415 с.
3. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин // Сердце. – 2004. – № 3(6). – С. 280-283.
4. Елисеева М.А., Курочкина О.Н. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные особенности течения инфаркта миокарда среди мужчин и женщин различных возрастных групп // Фарматека. – 2015. – № 9, т. 302. – С. 45-50.
5. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – № 10, т. 6. – 64 с.
6. Коган А.Х. Моделирование инфаркта миокарда. – М., 1979. – 30 с.
7. Экспериментальный инфаркт миокарда как количественная модель для изучения антиишемической терапии / Ш.Б. Иргашев, Д.И. Мавриды, И.П. Азизов, Н.М. Юлдашев, С.Б. Гуриев // Ишемическая болезнь сердца: сб. науч. тр. – Ташкент, 1986. – С. 40–42.
8. Яблучанский Н.И., Гуцол А.А., Худобин В.Ю. Способ моделирования осложненного инфаркта миокарда: А.с. 1174966 СССР // Открытия. – 1985. – № 31.
9. Яблучанский Н.И., Панчук С.Н., Гуцол А.А. Способ моделирования инфаркта миокарда: А.с. 1132306 СССР // Открытия. – 1985. – № 31.

10. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A rep from the SHOCK Trial Registry / S.C.Wong, L.A.Sleeper, E.S.Monrad et al. The SHOCK Investigators // J. Amer. Coll. Card. – 2001. – Vol. 38, № 5. – P. 1395–1401.
11. Bertuccio P., Levi F., Lucchini F., et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. – 2011. – Vol. 18. – P. 627-634.
12. Roberts A., Cipriano P., Alonso D. Evaluation of methods for the quantification of experimental myocardial infarction // Circulation. – 1978. – Vol.54, № 1. – P. 35-40.
13. The association of sex and payer status on management and subsequent survival in acute myocardial infarction / J.R.Canto, W.J.Rogers, N.C.Chandra et.al. // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 5. – P. 587–593.
14. Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mortality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical variables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25(Abstract Supp.). – P. 123–133.