

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
УДК: 616.12-02-073:615.217.22+615.361.12.015.21.086.13



Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження епінефринном та застосування ксеноекстракту серця

Чиж М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Бєлочкіна І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0090-2971>, e-mail: ibelochkina@ukr.net
Глоба В.Ю.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1045-0756>, e-mail: globa.1978@gmail.com
Слета І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5861>, e-mail: isleta@ukr.net
Михайлова І.П.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7829-0058>, e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
Гладких Ф.В.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladykh@gmail.com

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract

Chyzh M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Belochkina I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0090-2971>, e-mail: ibelochkina@ukr.net
Globo V.Yu.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1045-0756>, e-mail: globa.1978@gmail.com
Sleta I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5861>, e-mail: isleta@ukr.net
Mikhailova I.P.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7829-0058>, e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
Hladykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladykh@gmail.com

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ультразвукове дослідження серця, епінефринове ураження, фракція викиду.

Для кореспонденції:

Чиж Микола Олександрович

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, відділ експериментальної кріомедицини;

вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: n.chizh@ukr.net

© Чиж М.О., Бєлочкіна І.В.,

Глоба В.Ю., Слета І.В.,

Михайлова І.П., Гладких Ф.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Визначення впливу симпато-адреналової системи на морфо-функціональний стан серця при гострому коронарному синдромі є актуальною задачею сьогодення. З іншого боку важливим завданням є вивчення динаміки змін функціональних процесів серця під впливом біологічно-активних речовин, як альтернативних препаратів лікування м'язової тканини серця з метою прискорення репаративної регенерації міокарда після епінефринового ураження.

Мета роботи – вивчення динаміки ультразвукографічних показників серця в умовах гострого експериментального ураження міокарда великими дозами адреналіну під впливом екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 35 безпорядних білих щурах, масою 380–410, г віком 15 місяців. Токсичне ураження міокарда моделювали шляхом підшкірного введення в міжлопаткову ділянку епінефрину гідротартрату у дозі 0,5 мг/100 г тварини. Екстракти серця поросят вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг пептидів на 100 г маси тварини. Сонографічне дослідження серця проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) в В- і М-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5МГц.

Результати та їх обговорення. У період розгорнутого запального процесу (7-ма доба) відбувалося порушення систолічної функції міокарда, пов'язане з об'ємним перенавантаженням, на це свідчило зростання кінцевого систолічного об'єму і, як наслідок, зниження фракції викиду в групі контролю на 16% від норми. Щоденне введення екстракту справляло позитивний інотропний

та хронотропний ефект, про що на 7-му добу спостереження свідчило перевищення показників ударного та хвилинного об'єму відносно групи контролю на 17,7 і 18,5% відповідно. Фракція викиду, як комплексний показник функціональної спроможності серця, у групі з введенням екстракту склала 59,5%, що статистично достовірно перевищувало відповідний показник нелікованих тварин. Введення екстракту сприяло більш повному відновленню об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції міокарда лівого шлуночка на 28-му добу після ураження епінефрином, в період завершення активного запального процесу та адаптації серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми, а також розрахункові показники систолічної функції лівого шлуночка – ударний та хвилинний об'єм, фракція викиду – на 28-му добу статистично вірогідно не відрізнялися від відповідних показників інтактних тварин.

Висновки. Встановлено, що введення екстракту серця поросят чинить позитивний інотропний і хронотропний ефект на 7-му добу, і сприяє більш повному відновленню об'ємно-швидкісних характеристик міокарда лівого шлуночка на 28-му добу після ураження епінефрином.

Для цитування:

Чиж М.О., Белочкіна І.В., Глоба В.Ю., Слета І.В., Михайлова І.П., Гладких Ф.В. Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження епінефрином та застосування ксеноекстракту серця. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 2(49). С. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>

Key words:

ultrasound examination of the heart, epinephrine-induced damage, ejection fraction.

For correspondence:

Chyzh Mykola Oleksiiovych
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; department experimental of cryomedicine; 23 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chyzh@ukr.net

© Chyzh M.O., Belochkina I.V.,
Globa V.Yu., Sleta I.V.,
Mikhailova I.P., Hladkykh F.V., 2024

ABSTRACT

Background. Determining the impact of the sympatho-adrenal system on the morpho-functional state of the heart in acute coronary syndrome is a relevant task today. On the other hand, an important objective is to study the dynamics of changes in the heart's functional processes under the influence of biologically active substances as alternative treatments for heart muscle tissue, aiming to accelerate reparative regeneration of the myocardium after epinephrine-induced damage.

Purpose – the study focuses on the dynamics of ultrasound indicators of the heart under conditions of acute experimental myocardial damage induced by high doses of adrenaline, influenced by extracts from cryopreserved heart fragments of piglets.

Materials and Methods. The study was conducted on 35 outbred white rats, weighing 380–410 g and aged 15 months. Toxic myocardial damage was modeled by subcutaneously injecting epinephrine hydrotartrate in the interscapular region at a dose of 0.5 mg/100 g of body weight. Piglet heart extracts were administered intraperitoneally at a dose of 50 µg of peptides per 100 g of body weight. Sonographic examination of the heart was performed using a «Sonomed 500» ultrasound echotomoscope («Poly-Spectrum», Ukraine) in B- and M-modes with a linear transducer 7.5L38 operating at a frequency of 7.5 MHz.

Results. During the period of a fully developed inflammatory process (day 7), there was a disruption of systolic myocardial function associated with volume overload, as evidenced by an increase in end-systolic volume and, consequently, a 16% decrease in ejection fraction in the control group from the norm. Daily administration of the extract had a positive inotropic and chronotropic effect, as indicated on day 7 by a 17.7 and 18.5% increase in stroke volume and cardiac output, respectively, compared to the control group. The ejection fraction, as a comprehensive indicator of the heart's functional capacity, was 59.5% in the group receiving the extract, which was statistically significantly higher than the corresponding indicator in untreated animals.

The administration of the extract facilitated a more complete recovery of volume-speed characteristics and indicators of left ventricular myocardial contractile function by day 28 after epinephrine-induced damage, during the period of the resolution of the active inflammatory process and adaptation of the heart muscle to new hemodynamic conditions. The end-systolic and end-diastolic volumes, as well as calculated indicators of left ventricular systolic function – stroke volume, cardiac output, and ejection fraction – on day 28 did not statistically differ from the corresponding indicators in intact animals.

Conclusions. It was established that the administration of piglet heart extract exerts a positive inotropic and chronotropic effect on day 7 and promotes a more complete recovery of the volume-speed characteristics of the left ventricular myocardium by day 28 after epinephrine-induced damage.

For citation:

Chyzh MO, Belochkina IV, Globa VYu, Sleta IV, Mikhailova IP, Hladkykh FV. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>

ВСТУП

INTRODUCTION

На сьогодні серцево-судинні захворювання – основна причина смертності у всьому світі. Клініко-статистичні дослідження щорічно підтверджують динаміку зростання і домінування серцево-судинних хвороб у структурі загальної захворюваності. Серед захворювань серцево-судинної системи провідну роль в показнику смертності відіграє ускладнення ішемічної хвороби серця – інфаркт міокарда.

Сучасний стан життя, а саме його бурхливий ритм та прискорений темп, а також повсякденна афективна напруженість і необхідність безперервного контролю над зовнішніми проявами своїх емоцій призводить до появи стресу, і як наслідок, виснажує захисні можливості організму. Саме стрес є важливим пусковим механізмом активації симпато-адреналової системи та розвитку ішемічних та гіпоксичних змін міокарда, які пов'язані безпосередньо із багатьма ефектами катехоламінів [1].

Катехоламіни є важливими нейротрансмітерами, що беруть участь у регуляції функцій серцево-судинної системи. Підвищення рівня катехоламінів в циркуляції крові є стандартною реакцією організму в ситуації розвитку вираженої біологічної негативної реакції. При фізіологічних (помірних) концентраціях адреналіну, що діє на кардіоміоцити шлуночків через β_2 -адренорецептори, гормон надає позитивну інотропну та хронотропну дію в результаті активації каскаду реакцій, що запускаються в ході конформації Gs мембранних білків. Як наслідок, адреналін збільшує швидкість кровотоку, в результаті збільшується доставка у м'язи кисню, а також глюкози та інших речовин, що служать джерелами енергії [2].

В той же час до кінця не з'ясована роль катехоламінів у патогенетичному ланцюгу процесів, які відбуваються при розвитку інфаркту міокарда. Дослідники приділяють велику увагу щодо з'ясування проблем патогенетичних механізмів виникнення вогнищевих уражень серця, пов'язаних з питаннями формування тромбів та реканалізації коронарних судин, а визначенню впливу симпатоадреналової системи на морфофункціональний стан серця присвячено недостатньо публікацій.

Активация симпатоадреналової системи характеризується збільшенням загального вмісту катехоламінів та зміною співвідношення норадреналін/адреналін. За даними Карнаух Е.В., при збільшенні концентрації адреналіну в тканинах міокарда до (0,1–0,27 мкг/г) розвиваються виражені кардіальні порушення за ішемічним типом, які наглядно реєструються на електрокардіограмі у вигляді «ішемічного» зубця Т [2, 3].

Електрокардіографічні зміни мають своє морфологічне підґрунтя. В наших попередніх дослідженнях при мікроскопії серця щурів було показано, що через годину після введення токсичних доз адреналіну, у міокарді всіх відділів серця відзначався виражений спазм артеріальних судин. Через добу спазм змінювався парезом артеріальних судин з розвитком виражених деструктивних змін у кардіоміоцитах та появою лейкоцитарної інфільтрації навколо артеріол. Асептичне запалення міокарда, що виникало внаслідок

Cardiovascular diseases are currently the leading cause of mortality worldwide. Clinical and statistical studies annually confirm the growing prevalence and dominance of cardiovascular diseases within the overall morbidity structure. Among cardiovascular diseases, complications of ischemic heart disease, particularly myocardial infarction, play a leading role in mortality rates.

The modern pace of life, characterized by its rapid rhythm and accelerated tempo, along with daily affective tension and the necessity of continuous emotional control, leads to stress. This, in turn, depletes the body's protective capabilities. Stress acts as a critical trigger for activating the sympatho-adrenal system and the development of ischemic and hypoxic changes in the myocardium, which are directly associated with many catecholamine effects [1].

Catecholamines are vital neurotransmitters involved in regulating cardiovascular system functions, and elevated levels of catecholamines in the bloodstream are a standard physiological response to significant biological stress. At physiological (moderate) concentrations of adrenaline acting on ventricular cardiomyocytes through β_2 -adrenergic receptors, the hormone exerts positive inotropic and chronotropic effects via the activation of reaction cascades initiated by the conformational changes of Gs membrane proteins. Consequently, adrenaline increases blood flow velocity, enhancing oxygen, glucose, and other nutrient delivery to the muscles, thereby serving as energy sources [2].

The role of catecholamines in the pathogenic chain of events during myocardial infarction development remains insufficiently elucidated. Researchers focus extensively on the pathogenesis of focal heart lesions, particularly issues related to thrombus formation and coronary vessel recanalization. However, there is a scarcity of publications on the impact of the sympatho-adrenal system on the morpho-functional state of the heart.

Activation of the sympatho-adrenal system is characterized by an increased overall catecholamine content and altered norepinephrine/adrenaline ratio. According to [3], elevated adrenaline concentrations in myocardial tissues (0.1–0.27 $\mu\text{g/g}$) result in pronounced ischemic-type cardiac disturbances, which are visibly recorded on an electrocardiogram as an «ischemic» T wave [2, 3].

Electrocardiographic changes have a morphological basis. In our previous studies, microscopic examination of rat hearts demonstrated that one hour after administering toxic doses of adrenaline, all myocardial sections showed severe arterial spasm. After 24 hours, this spasm was replaced by arterial paresis, leading to significant destructive changes in cardiomyocytes and leukocyte infiltration around the arterioles. Aseptic myocardial inflammation, induced by high doses of adrenaline, peaked on day 7 and concluded with the formation of granulation tissue islands in perivascular and intermuscular spaces by day 30 [4].

Following the morphological investigation of the myocardium, assessing the functional state of the heart during the peak inflammatory process and at the final

док великих доз адреналіну, набирало найбільш різних змін на 7-му добу, а на 30-ту добу закінчувалося формуванням острівців грануляційної тканини в періартеріальному та між'язових просторах [4].

Після отримання даних морфологічного дослідження міокарда виникає потреба оцінки функціонального стану серця в період розпалу запального процесу в міокарді та на завершальному етапі одужання.

З іншого боку вивчення динаміки змін функціональних процесів серця під впливом біологічно-активних речовин, як альтернативних препаратів лікування м'язової тканини серця, з метою прискорення репаративної регенерації міокарда після епінефринового ураження, є актуальною задачею сьогодення.

Серед біологічно-активних речовин перспективним може бути використання пептидних комплексів у складі екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕсцП). Раніше було показано, що склад пептидних комплексів у екстрактах, отриманих з кріоконсервованих фрагментів органів свиней та поросят, є органоспецифічним, і такі екстракти стимулюють репаративну регенерацію при різних патологічних станах [5].

У тварин із кріонекрозом серця після введення альгінатного імплантату, насиченого ЕсцП, у зону кріодеструкції в більш ранішні терміни (на 7-му добу) в порівнянні з кріонекрозом серця розвивається новостворена рубцева тканина зі зрілими колагеновими волокнами, кровоносними судинами та капілярами, стінки яких утворені суцільним безперервним шаром ендотеліальних клітин, що передбачає відновлення трофіки в ураженій ділянці міокарда [6].

Мета роботи – вивчення динаміки ультразвукографічних показників серця в умовах гострого експериментального ураження міокарда великими дозами адреналіну під впливом екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят.

recovery stage becomes necessary. Additionally, studying the dynamics of functional heart processes under the influence of biologically active substances as alternative treatments for heart muscle tissue, aimed at accelerating myocardial reparative regeneration after epinephrine damage, is a pressing task today.

Among biologically active substances, peptide complexes within extracts of cryopreserved piglet heart fragments (PCHE) show promise. Previous research has demonstrated that peptide complexes in extracts from cryopreserved pig and piglet organs are organ-specific and stimulate reparative regeneration in various pathological conditions [5].

In animals with cryonecrosis of the heart, following the administration of an alginate implant saturated with PCHE into the cryodestruction zone, newly formed scar tissue with mature collagen fibers, blood vessels, and capillaries (whose walls consist of a continuous endothelial cell layer) developed earlier (on day 7) compared to heart cryonecrosis without treatment, suggesting restored trophic support in the affected myocardial area [6].

Objective – the study focuses on the dynamics of ultrasound indicators of the heart under conditions of acute experimental myocardial damage induced by high doses of adrenaline, influenced by extracts from cryopreserved heart fragments of piglets.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження було проведено на 35 безпорідних білих щурах, масою 380–410 г, віком 15 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, який було розроблено відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2007) і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Токсичне ураження міокарда моделювали шляхом підшкірного введення в міжлопаткову ділянку епінефрину гідротартрату («Адреналін-Дарниця» ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») у дозі 0,5 мг/100 г маси тварини [4].

Після моделювання епінефринового ураження серця експериментальні тварини були розподілені на дві групи по 14 тварин у кожній. Контрольну групу 1 (Епінефрин) склали щури з експериментальним ураженням міокарда без лікування. Щури із введенням екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕсцП) на тлі експериментального ура-

The study was conducted on 35 outbred white rats aged 15 months with a body weight of 380–410 g. The experiments were carried out according to the regulations approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, developed in accordance with the «General Principles of Experiments on Animals,» endorsed by the III National Bioethics Congress (Kyiv, Ukraine, 2007) and harmonized with the provisions of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, France, 1986).

Toxic myocardial injury was simulated by subcutaneous administration of epinephrine hydrochloride («Adrenaline-Darnitsa» JSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa») at a dose of 0.5 mg/100 g animal [4].

After modeling myocardial injury with epinephrine, the experimental animals were divided into 2 groups of 14 animals each. The control group (Epinephrine) consisted of rats with experimental myocardial injury without treatment. Rats with the addition of extracts of cryopreserved fragments of pig heart (ESCp) on the background of experimental myocardial injury

ження серця увійшли у групу 2 (Епінефрин + ЕСЦП). Групу норми склали 7 інтактних щурів.

Кріоконсервовані фрагменти серця поросят отримували згідно з методикою [5]. Концентрацію пептидів в екстрактах визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 280 нм. Кінцева концентрація пептидів в екстракті складала 0,1 мг/мл. Екстракти серця поросят вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мкг пептидів на 100 г маси тварини.

Реєстрацію електрокардіограм (ЕКГ) здійснювали в трьох стандартних (I, II, III) і трьох додаткових (avR, avL, avF) відведеннях на апаратно-програмному комплексі «Полі-Спектр 8/В» («Полі-Спектр», Україна).

Сонографічне дослідження серця проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) в В- і М-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5МГц. Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній поверхні грудної клітки з парастернального доступу по довгій вісі серця. При дослідженні в М-модальному режимі вимірювали структури порожнини серця – діаметри та дистанції: кінцево-діастолічний діаметр ЛШ (КДД, мм), кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД, мм), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД), товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС, мм), товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСД, мм), товщину задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ТЗСС, мм) [7].

Після вимірювання анатомічних структур в автоматичному режимі ехотомоскоп розраховував основні показники об'ємно-швидкісних характеристик серця (кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО, мл), ударний об'єм (УО, мл), хвилинний об'єм (ХО, мл/хв), фракція викиду (ФВ, %)) та показники скоротливої функції міокарда ЛШ (відсоток систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП, %), відсоток систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ, %), фракція скорочення (ФС, %), відносна товщина стінки ЛШ (ВТС), маса ЛШ (МЛШ, г).

Цифрові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, $m(SE)$ – стандартна похибка середнього арифметичного. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t -критерієм Стьюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали за непараметричним критерієм Краскела–Волліса, або попарно за непараметричним ранговим U -критерієм Манна–Уїтні.

formed Group 2 (Epinephrine + ESCp). The norm group included 7 intact rats.

Cryopreserved pig heart fragments were obtained according to method [5]. The concentration of peptides in the extracts was determined by spectrophotometric method at a wavelength of 280 nm. The final concentration of peptides in the extract was 0.1 mg/ml. Heart extracts were administered intraperitoneally at a dose of 50 μ g of peptides per 100 g of animal weight.

Electrocardiograms (ECG) were recorded in three standard (I, II, III) and three additional (avR, avL, avF) leads using the hardware-software complex «Poly-Spectrum 8/B» («Poly-Spectrum», Ukraine).

Echocardiographic examination of the heart was performed using the «Sonomed 500» ultrasound echotomograph («Poly-Spectrum», Ukraine) in B- and M-modes with a linear probe 7.5L38 at a frequency of 7.5 MHz. Measurements in M-mode included the following parameters of cardiac structures: left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD, mm), left ventricular end-systolic diameter (LVESD, mm), interventricular septum thickness in diastole (IVSd), interventricular septum thickness in systole (IVSs, mm), posterior wall thickness of the left ventricle in diastole (PWd, mm), posterior wall thickness of the left ventricle in systole (PWs, mm) [7].

After measuring the anatomical structures in automatic mode, the echotomograph calculated the main parameters of volumetric and velocity characteristics of the heart (end-diastolic volume (EDV, ml), end-systolic volume (ESV, ml), stroke volume (SV, ml), cardiac output (CO, ml/min), ejection fraction (EF, %)) and parameters of myocardial contractile function of the left ventricle (percent systolic thickening of the interventricular septum (STIVS, %), percent systolic thickening of the posterior wall (STPW, %), fractional shortening (FS, %), relative wall thickness (RWT), left ventricular mass (LVM, g)).

Digital data are presented as « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), where M is the arithmetic mean value, m (SE) is the standard error of the arithmetic mean. Differences between groups were analyzed pairwise using Student's t -test for normally distributed independent variables. For non-normally distributed variables in at least one group, differences were determined using the non-parametric Kruskal–Wallis test or pairwise using the non-parametric Mann–Whitney U test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

На підставі скринінгового електрокардіографічного дослідження на моделі епінефринового ураження серця, ми обрали два строки спостереження, які б відображали процеси функціонального навантаження серця на різних стадіях ураження органа. В гострій стадії перебігу епінефринового ураження серця УЗ-дослідження проводили на 7-му добу, коли ехопоказники віддзеркалюють процес пристосування серцевого м'яза до функціонального навантаження, і на 30-ту добу експерименту – в строк, коли патологічні зміни серцевого м'яза мають остаточний характер.

Based on the screening electrocardiographic study on the model of epinephrine-induced myocardial injury, we selected two observation time points that would reflect the processes of functional heart load at different stages of organ damage. During the acute stage of epinephrine-induced heart injury, ultrasound examination was conducted on the 7th day, when echocardiographic parameters reflected the myocardium's adaptation to functional load. The second observation was made on the 30th day of the experiment, at a stage when pathological changes in the myocardium had become definitive.

Ехокардіографічні показники серця щурів на 7-му добу експериментального епінефринового ураження міокарда

При проведенні УЗ-дослідження щурів встановлено, що в нормі порожнина лівого шлуночка має овальну (конусоподібну) форму, рух міжшлуночкової перегородки та задньої стінки в систолу взаємно спрямовані, передня і задня стулки мітрального клапана рухаються в протифазі [7] (рис. 1).

Основні ультразвукові показники вимірів представлені в таблиці 1.

Echocardiographic parameters of rats' hearts on the 7th day of experimental epinephrine-induced myocardial injury

During the ultrasound examination of the rats, it was established that under normal conditions, the left ventricle cavity has an oval (cone-shaped) form, and the movement of the interventricular septum and the posterior wall in systole is mutually directed. The anterior and posterior cusps of the mitral valve move in opposite phases [7] (see Figure 1).

The main ultrasound measurement parameters are presented in Table 1.

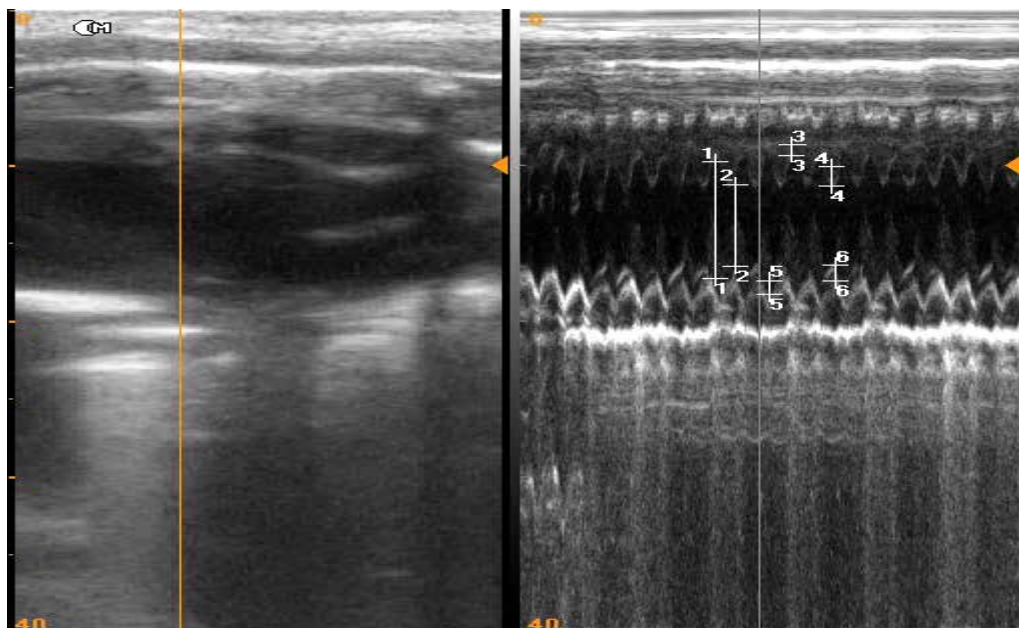


Рис. 1. Ехокардіограма щура в нормі. В і М – режим.

1 – КДД; 2 – КСД; 3 – ТМГД; 4 – ТМПС; 5 – ТЗСД; 6 – ТЗСС

Fig. 1. Echocardiogram of a rat under normal conditions. B and M modes.

1 – LVEDD (Left Ventricular End-Diastolic Diameter); 2 – LVESD (Left Ventricular End-Systolic Diameter);

3 – IVSd (Interventricular Septum thickness in diastole); 4 – IVSs (Interventricular Septum thickness in systole);

5 – LVPWd (Left Ventricular Posterior Wall thickness in diastole); 6 – LVPWs (Left Ventricular Posterior Wall thickness in systole)

Таблиця 1. Об'ємно-швидкісні характеристики лівого шлуночка щурів на 7-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 1. Volumetric and velocity characteristics of the left ventricle of rats on the 7th day after epinephrine-induced myocardial injury

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСцП / Epinephrine + ESCp
КДО, мл / EDV, ml	0,99±0,08	1,44±0,14 ¹	1,60±0,18 ¹
КСО, мл / ESV, ml	0,40±0,04	0,65±0,07 ¹	0,67±0,08 ¹
УО, мл / SV, ml	0,67±0,05	0,79±0,08	0,93±0,11 ¹
ХО, мл / CO, ml/min	276,5±18,3	319,6±28,0 ¹	379,00±45,4 ¹
ФВ, % / EF, %	64,4±1,4	54,1±1,1 ¹	59,5±1,2 ^{1,2}

Примітки:

Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами;

2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

Клінічне значення має різниця між систолічними та діастолічними розмірами структур серця, що в подальшому відіграє роль при обчисленні об'ємів та більш інтегративних показників функціонального

The clinical significance lies in the difference between systolic and diastolic dimensions of cardiac structures, which subsequently plays a role in calculating volumes and more integrative indicators of left

стану ЛШ: фракції викиду, фракції скорочення, а також проценту систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ.

Показник ФВ ЛШ в нормі у дорослих тварин дорівнював $64,4 \pm 1,45\%$ і ФС ЛШ – $30,59 \pm 1,14\%$, що свідчить про досить високі можливості скоротливої функції серцевого м'яза ЛШ у щурів, що майже на одному рівні з аналогічним показником у людини (див. табл. 1).

За морфологічними даними серцевого м'яза при епінефриновому пошкодженні в міокарді відбуваються зміни, що призводять до появи особливостей внутрішньосерцевої гемодинаміки, пов'язаної з об'ємним перенавантаженням [4].

У контрольній групі це підтверджувалось тим, що на 7-му добу експерименту відмічали статистично значуще збільшення відносно норми КДД та КСД, що відбивалось на зростанні об'ємно-швидкісних характеристик ЛШ: КДО і КСО на 45 і 62% відповідно та інших показників (УО, ХО) (табл. 1).

Слід зазначити, що незважаючи на підвищення ударного об'єму на 17% фракція викиду статистично вірогідно зменшилась на 16%. Це відбувається за рахунок надмірного збільшення кінцевого систолічного об'єму (на 62% відносно групи норми). У разі порівнювання співвідношення КДО/КСО в нормі і контрольній групі відмічено, що вони дорівнюють 2,47 та 2,21. Це в свою чергу свідчить, що об'єм ЛШ як в систолу, так і в діастолу збільшився, проте сила м'язового скорочення (інотропний ефект) зменшилась.

При використанні ЕСцП також відмічалось зростання показників кінцевого систолічного та діастолічного діаметрів, що приводило до зростання об'ємно-швидкісних характеристик ЛШ: КДО, КСО, УО, ХО. Слід зазначити, що завдяки зростанню КДО до $1,6 \pm 0,18$ мл, збільшився і ударний об'єм, який був на 38% більше, в порівнянні з відповідним показником інтактних тварин, та на 18% більше в порівнянні з контрольною групою цього терміну спостереження, що також підкреслює об'ємне перевантаження ЛШ. Проте, зростання ударного та хвилинного об'єму до $0,93 \pm 0,11$ та $379,00 \pm 45,48$ мл, відповідно, свідчить про посилення інотропного та хронотропного ефекту на тлі прийому ЕСцП. Ці зміни відбивались на комплексному показнику фракції викиду, яка в цій групі складала 59,5%, що на 8% менше, ніж показник інтактних тварин, при цьому вона була на 8% вищою по відношенню до групи контролю.

У контрольній групі товщина задньої стінки мала тенденцію до збільшення, як в діастолу, так і в систолу. Це відбивалось на показниках скоротливої функції міокарда: процент систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМП); процент систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ); фракція скорочення (ФС); відносна товщина стінки ЛШ (ВТС); маса ЛШ (МЛШ) і свідчило про зниження систолічної функції серця (табл. 2).

У тварин, яким вводили екстракт серця поросят, також спостерігали збільшення відсотка систолічного потовщення задньої стінки ЛШ, проте в меншому ступені, ніж у контрольній групі (табл. 2). Фракція скорочення знизилась до 28,36%, але була статистично достовірно вищою по відношенню до групи без уведення кріоекстракту (табл. 2).

ventricular (LV) functional status: ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), as well as the percentage of systolic thickening of the interventricular septum and LV posterior wall, and relative wall thickness.

In normal conditions in adult animals, LV EF was $64.4 \pm 1.45\%$ and LV FS was $30.59 \pm 1.14\%$, indicating relatively high contractile function of the LV myocardium in rats, almost comparable to that in humans (Table 1).

Morphological changes occur in the myocardium during epinephrine-induced damage, leading to alterations that result in intracardiac hemodynamic changes associated with volumetric overload [4]. In the control group, this was evidenced by statistically significant increases in LVEDD and LVESD relative to normal on the 7th day of the experiment, which reflected increases in LV volumetric indices: LVEDV and LVESV by 45% and 62%, respectively, and other parameters (SV, CO) (Table 1).

It should be noted that despite the increase in stroke volume by 17%, the ejection fraction statistically likely decreased by 16%. This occurred due to excessive enlargement of the end-systolic volume (by 62% compared to the normal group). Comparing the ratio of end-diastolic volume to end-systolic volume in the normal and control groups, they were found to be 2.47 and 2.21, respectively. This indicates that the volume of the left ventricle in both systole and diastole increased, but the strength of myocardial contraction (inotropic effect) decreased.

When using ECsP, increases in end-systolic and diastolic diameters were also noted, leading to increased volume-speed characteristics of the left ventricle: EDV, ESV, SV, CO. It should be noted that due to the increase in EDV to 1.6 ± 0.18 ml, stroke volume also increased, which was 38% higher compared to the corresponding indicator in intact animals and 18% higher compared to the control group at this observation term, emphasizing left ventricular volume overload. However, the increase in stroke and minute volumes to 0.93 ± 0.11 ml and 379.00 ± 45.48 ml, respectively, indicates an enhancement of the inotropic and chronotropic effects in the context of ECsP administration. These changes were reflected in the comprehensive indicator of ejection fraction, which in this group was 59.5%, 8% lower than the indicator in intact animals, yet 8% higher than the control group.

In the control group, the thickness of the posterior wall tended to increase in both diastole and systole. This was reflected in myocardial contractile function indicators and indicated a decrease in cardiac systolic function (Table 2).

In animals administered with porcine heart extract, an increase in the percentage of systolic thickening of the left ventricular posterior wall was also observed, albeit to a lesser extent than in the control group (Table 2). The fractional shortening decreased to 28.36%, but was statistically significantly higher compared to the group without cryoextract administration (Table 2).

It should be noted that the left ventricular mass in the experimental groups did not statistically differ from the corresponding indicator in intact animals.

Thus, on the 7th day of observation, both experimental groups showed an increase in volume-velocity characteristics, indicated by the increase

Слід відзначити, що маса лівого шлуночка в експериментальних групах статистично не відрізнялась від відповідного показника інтактних тварин.

Таким чином, на 7-му добу спостереження в обох експериментальних групах відмічали зростання об'ємно-швидкісних характеристик, про що свідчить зростання кінцевого систолічного та кінцевого діастолічного об'єму ЛШ. Більш виразніше порушення систолічної функції відмічали в контрольній групі, що підтвержувалось вищим показником кінцевого систолічного об'єму, і як наслідок, зниженням співвідношення КДО/КСО до 2,21 (при нормі 2,47) та фракції викиду до 54,1%.

Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у групі після введення криоекстракту серця поросят на тлі епінефринового ураження міокарда були статистично достовірно вищими по відношенню до контрольної групи.

in end-systolic and end-diastolic volumes of the left ventricle. More pronounced systolic dysfunction was observed in the control group, confirmed by a higher end-systolic volume and consequently a decrease in the stroke volume/end-diastolic volume ratio to 2.21 (against a norm of 2.47) and an ejection fraction of 54.1%.

The indices of myocardial contractile function of the left ventricle in the group after administration of porcine heart cryoextract against the background of myocardial epinephrine injury were statistically significantly higher compared to the control group.

Таблиця 2. Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у щурів на 7-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 2. Indices of myocardial contractile function of the left ventricle in rats on day 7 after myocardial epinephrine injury

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСЦП / Epinephrine + ESCp
СПМП, % / FS, %	37,29±5,4	37,91±3,84	39,41±5,63
СПЗСШ, % / СПЗСШ, %	29,03±1,48	39,41±2,13 ¹	33,9±2,17 ^{1,2}
ФС, % / LVWT, cm	30,59±1,14	25,02±0,97 ¹	28,36±0,93 ²
ВТС / LV mass, g	0,34±0,02	0,20±0,02 ¹	0,25±0,01 ¹
МЛШ, г / MLSh, g	1,02±0,03	0,98±0,02	1,02±0,03

Примітки:

Відмінності на статистичному значущому рівні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

Ехокардіографічні показники серця щурів на 28-му добу експериментального епінефринового ураження міокарда

На 28-му добу експерименту реєстрували відновлення об'ємно-швидкісних характеристик лівого шлуночка в обох експериментальних групах. Найбільш виразніші зміни відбувались у групі після прийому екстрактів серця поросят. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми статистично вірогідно не відрізнялись від відповідних показників інтактних тварин (табл. 3).

Echocardiographic indicators of rat hearts on the 28th day of experimental myocardial epinephrine injury

By the 28th day of the experiment, restoration of volume-velocity characteristics of the left ventricle was recorded in both experimental groups. The most pronounced changes occurred in the group after the administration of porcine heart extracts. End-systolic and end-diastolic volumes did not statistically differ from the corresponding indicators in intact animals (Table 3).

Таблиця 3. Об'ємно-швидкісні характеристики лівого шлуночка щурів на 28-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 3. Volumetric and velocity characteristics of the left ventricle in rats on the 28th day after epinephrine-induced myocardial injury

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСЦП / Epinephrine + ESCp
КДО, мл / EDV, ml	0,99±0,08	1,21±0,15 ¹	1,01±0,12
КСО, мл / ESV, ml	0,40±0,04	0,47±0,03	0,35±0,05 ²
УО, мл / SV, ml	0,67±0,05	0,75±0,09	0,66±0,08
ХО, мл / CO, ml/min	276,5±18,3	305,0±31,21	269,00±22,11
ФВ, % / EF, %	64,4±1,4	60,7±0,4 ¹	64,7±0,5 ²

Примітки:

Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

У порівнянні з попереднім строком спостереження КДО зменшився на 37%, а КСО на 47%.

Ці зміни відбивались і на розрахункових показниках систолічної функції ЛШ. Ударний та хвилинний об'єм, а також фракція викиду на 28-му добу були на рівні норми (табл. 3).

Проте, в контрольній групі повного відновлення об'ємно-швидкісних характеристик не відмічали. Як наслідок, фракція викиду була меншою на 6% по відношенню до норми та групи з введенням ЕСцП (табл. 3).

Показники скоротливої функції в обох експериментальних групах наближались до норми (табл. 4).

Compared to the previous observation period, the end-systolic volume (КДО) decreased by 37%, and the end-diastolic volume (КСО) by 47%. These changes were reflected in the calculated indices of systolic function of the left ventricle. Stroke volume, minute volume, and ejection fraction on day 28 were within normal range (Table 3).

However, in the control group, complete restoration of volume-speed characteristics was not observed. As a result, the ejection fraction was 6% lower compared to the normal and the group receiving ЕСцП (Table 3).

Indices of contractile function in both experimental groups approached normal levels (Table 4).

Таблиця 4. Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у щурів на 28-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 4. Indices of myocardial contractile function of the left ventricle in rats on the 28th day after myocardial epinephrine exposure

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСцП / Epinephrine + ESCp
СПМП, % / SPMP, %	37,29±5,4	34,46±2,96	39,99±5,62
СПЗСШ, % / SPZSH, %	29,03±2,48	22,24±1,79 ¹	29,50±2,20 ²
ФС, % / FS, %	30,59±1,14	29,38±1,59	30,11±1,35
ВТС / VTS	0,34±0,02	0,26±0,01 ¹	0,32±0,02 ²
МЛШ, г / MLSh, g	1,02±0,03	1,04±0,05	1,02±0,04

Примітки:

Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами;
2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

Відмінності стосувались лише відсотка систолічного потовщення задньої стінки міокарда та похідної цього показника – відносної товщини стінки ЛШ контрольної групи. Відсоток систолічного потовщення задньої стінки ЛШ був нижче на 24% від відповідного показника інтактних тварин і, як наслідок, відносна товщина стінки ЛШ також на 24% була менше норми, що свідчить про недостатнє відновлення систолічної функції ЛШ у цій групі.

Обговорення

Отримані результати дають підставу припустити, що на 7-му добу експерименту відбувається виснаження компенсаторних механізмів міокарда. Відомо, що норадреналін є метаболічно менш активним, ніж адреналін, тому його переваження в умовах активації симпатoadrenalової системи при емоційному стресі може забезпечити більш тривале зберігання компенсаторно-приспосувальних можливостей серця без виснаження резервів міокарда [3].

Проте, введення великих доз адреналіну різко змінює співвідношення норадреналін/адреналін у м'язовій тканині серця на перевагу останнього. Спазм артеріальних судин, який реєстрували через годину після введення адреналіну, за добу змінюється парезом артеріальних судин, що викликало появу не тільки виражених осередкових деструктивних змін у кардіоміоцитах та судинах (пікноз ядер кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, осередкова десквамація ендотелію судин), а й міграцію лейкоцитів за межі судинної стінки [4]. На 7-му добу виявляються ознаки репаративного процесу у вигляді макрофагальної

The differences were related only to the percentage of systolic thickening of the posterior wall of the myocardium and the derivative of this indicator – the relative thickness of the LV wall in the control group. The percentage of systolic thickening of the LV posterior wall was 24% lower than the corresponding indicator in intact animals, and as a result, the relative thickness of the LV wall was also 24% below normal, indicating insufficient restoration of LV systolic function in this group.

Discussion

The obtained results provide grounds to suggest that by the 7th day of the experiment, exhaustion of myocardial compensatory mechanisms occurs. It is known that norepinephrine is metabolically less active than adrenaline, so its predominance in conditions of sympathetic-adrenal system activation during emotional stress can ensure longer preservation of cardiac compensatory-adaptive abilities without exhausting myocardial reserves [3]. However, the administration of large doses of adrenaline sharply alters the ratio of norepinephrine/adrenaline in the myocardial tissue in favor of the latter. Arterial vessel spasm, which was recorded one hour after adrenaline administration, is replaced within a day by arterial vessel paresis, leading to the appearance of not only pronounced focal destructive changes in cardiomyocytes and vessels (pyknosis of cardiomyocyte nuclei and endotheliocyte nuclei, focal desquamation of vessel endothelium) but also migration of leukocytes beyond the vessel wall [4]. Signs of a reparative process are detected by the 7th day in the form of macrophageal resorption, affecting necrotized

резорбції, якій піддавалися некротизовані кардіо-міоцити. У періартеріальних просторах спостерігають осередкову проліферацію фібробластів з формуванням осередків пухкої грануляційної тканини [4].

Показники ультразвукового дослідження чітко корелюють з морфологічною картиною, яка на 7-му добу демонструвала наявність виразного запального процесу в міокарді. Таким чином, дифузна дрібно-осередкова деструкція кардіомиоцитів з періартеріальною лейкоцитарно-макрофагальною інфільтрацією відзеркалюється в об'ємному перенавантаженні ЛШ. Через асептичне запалення пошкоджений міокард може потоншуватися, а об'єм порожнин серця збільшуватися, що сприяє ремоделюванню ЛШ і, як наслідок, порушенню діастолічного розслаблення і систолічної функції ЛШ.

З літературних джерел відомо, що адреналін у високих концентраціях також провокує метаболічний дисбаланс, зокрема активує систему перекисного окиснення ліпідів, викликає появу активних форм кисню, збільшує накопичення іонів кальцію та ін. Про це свідчить активація процесів ліпопероксидації після ураження міокарда підвищеними дозами адреналіну, що призводить до токсичної дії проміжних продуктів метаболізму на еритроцитарні мембрани та плазматичні мембрани кардіоцитів і викликає зміну їх проникності. На це вказує підвищення активності АсАТ у сироватці крові і зниження її у серці, що може свідчити про розвиток у цей період ішемії міокарда [1].

За результатами наших робіт, проведених раніше, встановлено, що системне введення ЕСЦП тваринам з локальним кріонекрозом серця зменшує вираженість цитолізу та сприяє більш ранньому відновленню лейкоцитарної формули крові та зниженню ендогенної інтоксикації організму [8]. В даному контексті локальний кріонекроз серця слід вважати як модель некрозу міокарда, в розвитку якого пошкоджуючою дією виступають низькі температури, причому запальний процес, що виникає після деструкції серцевого м'яза, відрізняється від моделі інфаркту міокарда – перв'язки коронарної артерії, відсутністю ішемічної фази захворювання [9, 10]. Через 7 діб після початку експерименту активність АсАТ у сироватці крові найбільше виражено знижувалася у тварин, яким вводили ЕСЦП на тлі локального кріонекрозу серця.

У тварин з кріодеструкцією серця, яким вводили ЕСЦП, інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів та концентрація ТБКАП у сироватці крові зменшуються більш швидкими темпами, у порівнянні з тваринами з контрольної групи [9]. При цьому спостерігається збільшення показника потужності спектру нейрогуморальної регуляції в усіх частотних діапазонах до рівня норми та відновлення балансу вкладів симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у регуляцію серцевого ритму [9].

Можна припустити, що механізм метаболічної антистресової кардіопротекторної дії ЕСЦП при токсичній дії епінефрину на серце реалізується, у тому числі, через відновлення балансу окисдантно-антиоксидантної системи, що збільшує витривалість міокарда при його токсичному ураженні.

cardiomyocytes. Periarterial spaces exhibit focal fibroblast proliferation forming areas of edematous granulation tissue [4].

Ultrasound study indicators clearly correlate with the morphological picture, demonstrating on the 7th day the presence of a pronounced inflammatory process in the myocardium. Thus, diffuse focal cardiomyocyte destruction with periarterial leukocytic-macrophageal infiltration is reflected in left ventricular volumetric overload. Due to aseptic inflammation, damaged myocardium may become thinner, and the volume of heart cavities may increase, promoting LV remodeling and consequently impairing LV diastolic relaxation and systolic function.

From the literature, it is known that adrenaline at high concentrations also provokes metabolic imbalance, particularly activating the lipid peroxidation system, generating active oxygen forms, increasing calcium ion accumulation, etc. Evidence for this includes lipid peroxidation process activation after myocardial injury with elevated doses of adrenaline, leading to the toxic effect of intermediate metabolism products on erythrocyte membranes and cardiomyocyte plasma membranes, causing changes in their permeability. This is indicated by increased AST activity in serum and its decreased activity in the heart, possibly indicating myocardial ischemia development during this period [1].

Based on our previous studies, systemic administration to animals with local cryonecrosis of the heart by ESCP reduces the severity of cytolysis and promotes earlier restoration of blood leukocyte formula and reduction of endogenous intoxication [8]. In this context, local cryonecrosis of the heart should be considered a model of myocardial necrosis, where low temperatures act damagingly, with the inflammatory process following myocardial destruction differing from the myocardial infarction model – coronary artery ligation, due to the absence of the ischemic phase of the disease [9, 10]. By the 7th day after the start of the experiment, AST activity in serum decreased most significantly in animals injected with ESCP against the background of local cryonecrosis of the heart.

In animals with heart cryodestruction treated with ESCP, the intensity of lipid free radical oxidation and the concentration of TBKAP in serum decrease at a faster rate compared to animals in the control group [9]. Additionally, there is an increase in the power spectrum index of neurohumoral regulation in all frequency ranges to normal levels and a restoration of balance in the contributions of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system in regulating heart rhythm [9].

It can be assumed that the mechanism of metabolic anti-stress cardioprotective action of ESCP under the toxic effect of adrenaline on the heart is realized, in part, through restoration of the balance of the oxidant-antioxidant system, increasing myocardial endurance under its toxic damage.

According to the results of the cardiac morphological study [4], by the 30th day after adrenaline administration, more pronounced diffuse intermuscular and perivascular cardiosclerosis is observed with unevenly expressed hypertrophy of cardiomyocytes and perivascular

За даними морфологічного дослідження серця на 30-ту добу після введення адреналіну спостерігається більш виражений дифузний між'язовий та периваскулярний кардіосклероз з нерівномірною вираженою гіпертрофією кардіоміоцитів, периваскулярні простори розширені за рахунок надлишкового розвитку в них фуксинофільних сполучнотканинних волокон [4].

В нашому дослідженні відносно відновлення об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції лівого шлуночка, яке відбувалося на 28-му добу експерименту, ймовірно, зумовлено завершенням активного запального процесу, заміщенням уражених кардіоміоцитів сполучною тканиною, репаративною регенерацією кардіоміоцитів, що залишилися, та адаптацією серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки.

В умовах розвитку коронарного синдрому при інфаркті міокарда у людей, коли надмірне виділення адреналіну під час емоційного стресу («відчуття страху смерті») сприяє активації симпатoadренало-вої системи, і як наслідок, посиленню розвитку запального процесу в серцевому м'язі, представляється достатньо виправданим використання препаратів біологічно-активних речовин, які будуть гальмувати патологічні метаболічні зміни в міокарді.

ВИСНОВКИ

Отже, за результатами ультразвукографічного дослідження серця щурів встановлено, що в період розгорнутого запального процесу (7-ма доба), викликаного епінефринним ураженням, відбувається порушення систолічної функції міокарда, пов'язане з об'ємним перенавантаженням, про що свідчить зростання кінцевого систолічного об'єму і, як наслідок, зниження фракції викиду на 16% від норми. На тлі щоденного введення ЕСЦП зростання ударного та хвилинного об'єму до $0,93 \pm 0,11$ та $379,00 \pm 45,48$ мл, відповідно, свідчить про позитивний інотропний та хронотропний ефект ЕСЦП. Фракція викиду, як комплексний показник, у групі з введенням ЕСЦП склала 59,5%, що на 8% перевищує відповідний показник нелікованих тварин.

Відносно відновлення об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції лівого шлуночка на 28-му добу зумовлено завершенням активного запального процесу та адаптацією серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки. Найбільш виразніші зміни відбувались у групі з щоденним введенням екстракту серця поросят. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми статистично вірогідно не відрізнялись від відповідних показників інтактних тварин. Ці зміни відбивались і на розрахункових показниках систолічної функції ЛШ. У групі з введенням ЕСЦП ударний та хвилинний об'єм, а також фракція викиду на 28-му добу були на рівні норми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексевич К.О., Фіра Л.С., Лихацький П.Г., Грималюк О.І. Динаміка процесів ліпопероксидації та стан клітинних мембран за умов адреналінової кардіопатії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. № 1(35). С. 75–79. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2014_1_12

spaces expanded due to excessive proliferation of fuchsiophilic connective tissue fibers.

In our study, the relative recovery of volume-speed characteristics and indices of left ventricular contractile function, occurring by the 28th day of the experiment, is likely due to the completion of active inflammatory processes, replacement of affected cardiomyocytes with connective tissue, reparative regeneration of remaining cardiomyocytes, and adaptation of cardiac muscle to new hemodynamic conditions.

In the context of coronary syndrome development during myocardial infarction in humans, when excessive adrenaline release during emotional stress («fear of death») promotes sympathetic-adrenal system activation, and consequently intensifies inflammatory process development in cardiac muscle, it seems justified to use biologically active substances that would inhibit pathological metabolic changes in the myocardium.

CONCLUSIONS

Therefore, according to the results of the ultrasound study of rats' hearts during the period of pronounced inflammatory process (7th day) induced by adrenaline exposure, there was impairment of myocardial systolic function associated with volumetric overload. This is evidenced by an increase in end-systolic volume and, consequently, a decrease in ejection fraction by 16% from normal. Against the background of daily administration of ESCP, an increase in stroke volume to 0.93 ± 0.11 ml and minute volume to 379.00 ± 45.48 ml indicates a positive inotropic and chronotropic effect of ESCP. The ejection fraction as a comprehensive indicator in the ESCP group was 59.5%, which exceeds the corresponding indicator in untreated animals by 8%.

Relative recovery of volumetric-speed characteristics and indices of left ventricular contractile function by the 28th day is attributed to the completion of active inflammatory processes and adaptation of the myocardium to new hemodynamic conditions. The most pronounced changes were observed in the group receiving daily administration of pig heart extract. End-systolic and end-diastolic volumes did not statistically differ from the corresponding indicators in intact animals. These changes were also reflected in the calculated indices of LV systolic function. In the ESCP group, stroke volume, minute volume, and ejection fraction on the 28th day were within normal range.

REFERENCES

1. Alekseyevich KO, Fira LS, Lyhatskiy PG. Dynamics of lipid peroxidation and the state of the cell membrane under adrenalin cardiomyopathy. *Actual Problems Of Transport Medicine*. 2014;35(1):75–9. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2014_1_12

2. Heubach J.F., Kaumann A.J. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Molecular pharmacology*. 2004; Vol. 65. P. 1313–1322. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1313>
3. Карнаух Е.В. Кардіопротекторний вплив пірацетаму на баланс тканочних катехоламінів в міокарді при емоціональному стресі. *Медицина сьогодні і завтра*. 2013. № 1(58). С. 56–58. URL: <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/174/161>
4. Шканд Т.В., Чиж Н.А., Наумова О.В., Сандомирский Б.П. Морфологічні характеристики серця щурів в умовах експериментального некрозу міокарда. *Morphologia*. 2013. № 2(7). С. 84–89. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4219/1/13stvenm.pdf>
5. Гальченко С.Є. Екстракти криоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія. *Проблеми кріобіології*. 2005. № 3(15). С. 403–406. URL: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1142>
6. Шканд Т.В., Волина В.В., Чиж М.О., Слета І.В., Гальченко С.Є., Мусатова І.Б. Перебіг експериментального некрозу міокарда при імплантації альгінатного гідрогелю, насиченого екстрактом криоконсервованих фрагментів серця поросят (гістологічне дослідження). *Morphologia*. 2019. № 1(13). С. 76–82. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.76-82>
7. Chyzh M.O., Manchenko A.O., Trofimova A.V., Belochkina I.V. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020. Vol. 28(3). P. 222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
8. Babaieva A.G., Chizh N.A., Rogoza L.A., Galchenko S.YE., Sandomirsky B.P. effect of extract of cryopreserved piglets' heart fragmentson proceeding of experimental myocardial necrosis. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Medicine series. Pharmacy*. 2014. № 11(182). P. 117–123. URL: <https://www.researchgate.net/publication/311306902>
9. Chizh N.A., Babayeva A.G., Sleta I.V., Galchenko S.E., Sandomirsky B.P. Peculiarities of myocardial necrosis development and heart remodeling after coronary artery ligation and left ventricle local cryodestruction. *Problems of cryobiology*. 2011. № 3(21). P. 321–329. URL: <https://www.journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/130/161>
10. Sleta I.V., Chizh N.A., Galchenko S.Ye, Sandomirsky B.P. Myocardium necrosis modelingby cryotechnology. *Biotechnology*. 2011. № 4(4). P. 73–79. URL: http://biotechnology.kiev.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=157%3A2011-12-03-18-48-56&catid=34%3A2011no4&Itemid=38&lang=ru
2. Heubach JF, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Molecular pharmacology*. 2004;65:1313–22. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1313>
3. Karnaukh EV. Cardioprotective influence of pyracetamum on balance of the tissuecatecholamines in the myocardium during times of emotional stress. *Medicine today and tomorrow*. 2013;1(58):56–8. (In Ukrainian). URL: <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/174/161>
4. Shkand TV, Chizh NA, Naumova OV, Sandomirsky BP. Morphological characteristics of rat's heart at experimental myocardium necrosis. *Morphologia*. 2013;2(7):84–9. (In Ukrainian). URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4219/1/13stvenm.pdf>
5. Galchenko SYe. Extracts of cryopreserved fragments of xenoorgans: procurement and biological effect. *Problems of Cryobiology*. 2005;3(15):403–6. (In Ukrainian). URL: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1142>
6. Shkand TV, Volina VV, Chizh NA, Sleta IV, Galchenko SYe, Musatova IB. Experimental myocardial necrosis course during alginate hydrogel implantation, saturated with extract of cryopreserved piglet heart fragments (histological examination). *Morphologia*. 2019;13(1):76–82. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.76-82>
7. Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;3(28): 222–40. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
8. Babaieva AG, Chizh NA, Rogoza LA, Galchenko SYE, Sandomirsky BP. Effect of extract of cryopreserved piglets' heart fragmentson proceeding of experimental myocardial necrosis. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Medicine series. Pharmacy*. 2014;11(182):117–23. (In Ukrainian). URL: <https://www.researchgate.net/publication/311306902>
9. Chizh NA, Babayeva AG, Sleta IV, Galchenko SE, Sandomirsky BP. Peculiarities of myocardial necrosis development and heart remodeling after coronary artery ligation and left ventricle local cryodestruction. *Problems of cryobiology*. 2011;3(21):321–9. URL: <https://www.journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/130/161>
10. Sleta IV, Chizh NA, Galchenko SYe, Sandomirsky BP. Myocardium necrosis modelingby cryotechnology. *Biotechnology*. 2011;4(4):73–9. URL: http://biotechnology.kiev.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=157%3A2011-12-03-18-48-56&catid=34%3A2011no4&Itemid=38&lang=ru

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективним є подальші клінічні та біохімічні дослідження сироватки крові щурів при епінефриновому ураженні серця.

Perspective further research would involve clinical and biochemical studies of rat serum following adrenaline-induced heart damage.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript knowingly declare the absence of any actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support could be related to the subject matter of the materials provided or sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр теми: НАН України 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної медицини М.О. Чиж.

Funding is provided by the State Budget of Ukraine. This article is a fragment of the planned research work of the Institute of Cryobiology and Cryomedicine Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine titled «Features of the course of destructive-inflammatory and reparative processes under the influence of low temperatures and cryoextracts of mammalian organs», State registration number 0121U113328, topic code: NAS of Ukraine 2.2.6.147, term of execution: 2022–2026, supervisor – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Acting head of the Department of Experimental Medicine M.O. Chyzh.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети та висновків роботи, проведення експериментальних досліджень, остаточне затвердження статті.

Белочкіна Ірина Владіславівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net
моб.: +38 (097) 252-55-12

Внесок автора: аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті, формулювання мети та висновків роботи.

Глоба Вячеслав Юрійович – доктор філософії в галузі «Охорона здоров'я» науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: globa.1978@gmail.com
моб.: +38 (095) 827-74-13

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті.

Слета Ірина Вадимівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: isleta@ukr.net
моб.: +38 (067) 306-61-52

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті.

Михайлова Ірина Павлівна – науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
моб.: +38 (097) 270-70-04

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання тексту статті.

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavka Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61

Author's contribution: research concept and design, formulation of the purpose and conclusions of the work, conducting experimental studies, final approval of the article.

Belochkina Iryna Vladyslavivna – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavka Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net
tel.: +38 (097) 252-55-12

Author's contribution: analysis of the received data and their statistical processing, editing of the article, formulation of the purpose and conclusions of the work.

Globa Vyacheslav Yuriiovych – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavka Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: globa.1978@gmail.com
tel.: +38 (067) 306-61-52

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article.

Sleta Iryna Vadymivna – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavka Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: isleta@ukr.net
tel.: +38 (067) 306-61-52

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article.

Mikhailova Iryna Pavlivna – Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavka Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
моб.: +38 (097) 270-70-04

Author's contribution: analysis and interpretation of data, writing the text of the article.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, 61024, Ukraine;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, generalization and writing of the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
03.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
02.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024