

УДК 616.127-005.8-092.18-092.4

*Т.В. Шканд, Н.А. Чиж, О.В. Наумова\*, Б.П. Сандомирский*  
*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*  
*\*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЗОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА У КРЫС**

На трех моделях некроза сердечной мышцы в ядрах клеток миокарда проведено цитохимическое определение белка p53 как одного из маркеров апоптоза. Установлено, что во всех исследуемых группах отмечается экспрессия p53 в части клеток воспаления и фибробластов очагов формирующейся соединительной ткани (крупных при ишемическом повреждении и криодеструкции, мелких при диффузном токсическом действии). Наиболее высокие показатели процентного содержания p53-позитивных ядер отмечены в группе после крионекроза, и значение этого показателя находилось в прямой зависимости от длительности криоповреждения сердца. В отличие от предыдущего фактора введение токсических доз адреналина способствовало появлению самых низких значений процентного содержания p53-позитивных ядер. Ишемический некроз сердца приводил к двухэтапному подъему процентного содержания p53-позитивных ядер в миокарде.

**Ключевые слова:** адреналин, ишемия, криодеструкция, некроз миокарда.

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место в структуре смертности, при этом на долю ишемической болезни сердца приходится примерно половина смертельных исходов. За последние годы в Украине показатель заболеваемости инфарктом миокарда существенно не изменился и остается на достаточно высоком уровне [1].

Экспериментальные и клинические исследования инфаркта миокарда нацелены на более детальное изучение патогенетических механизмов данной патологии с целью подбора научно-обоснованных терапевтических и профилактических мероприятий.

Как известно, в острой фазе инфаркта миокарда при гибели кардиомиоцитов, наряду с некрозом, немаловажную роль играет апоптоз, который приводит к образованию апоптотических тел без активации воспалительной реакции [2–4]. Ключевым моментом в блокировании клеточного цикла и индукции апоптоза является экспрессия p53, который служит фактором транскрипции для p21 – ингибитора G1-фазы клеточного цикла и для ряда проапоптотических белков [5]. Показатель цитохимического определения белка p53

в ядре клеток миокарда – один из критериев оценки состояния апоптоза.

До настоящего времени остаются во многом не ясны клеточные и молекулярные механизмы апоптотических изменений, происходящих как в зоне инфаркта и пограничной зоне, так и в миокарде, удаленном от участка некроза. Очаговая локализация апоптотически измененных кардиомиоцитов в периинфарктной зоне способна привести к расширению поврежденного миокарда [6, 7]. Поэтому исследования, направленные на изучение периинфарктной зоны и прогнозирование степени апоптотически поврежденных участков миокарда, являются актуальными.

Цель работы – изучить цитодеструктивные процессы в миокарде при экспериментальном некрозе.

**Материал и методы.** Эксперимент выполнен на 105 белых половозрелых беспородных крысах массой 200–250 г. Оперативные вмешательства проведены под эфирным ингаляционным наркозом на спонтанном дыхании. Ишемический некроз миокарда моделирован путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии проленовой нитью № 6.0 на границе верхней и средней трети со-

© Т.В. Шканд, Н.А. Чиж, О.В. Наумова, Б.П. Сандомирский, 2014

суда [8–10]. Криовоздействие на стенку левого желудочка осуществлено азотным инструментом с диаметром аппликатора 3 мм при температуре рабочей поверхности аппликатора 195 °С [11–13]. Для формирования токсического поражения миокарда подкожно вводили адреналин в дозе 0,5 мг/100 г животного с предварительной инъекцией кетамина (3,25 мг/100 г животного) внутривенно [14].

Методом случайной выборки экспериментальных животных разделили на четыре группы: 1-я – интактные – 5 особей; 2-я в подвергнутые криодеструкции в течение 15 с (подгруппа А) и 30 с (подгруппа Б) – по 25 особей; 3-я – с перевязкой коронарной артерии и 4-я – с введением адреналина, обе также по 25 особей.

Из эксперимента животных выводили через 1 ч, на 1-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки путем декапитации под эфирным наркозом согласно принципам биоэтики, изложенным в Хельсинской декларации и Законе Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 1759 VI от 15.12.2009). Экспериментальные методики утверждены комиссией по биоэтике ИПКиК НАН Украины.

Электрокардиографические показатели регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Полиспектр-8/В» («Нейрософт», Россия).

Морфологическое исследование проводили на гистологических срезах левого желудочка сердца, окрашенных гематоксилином и эозином, по ван Гизон. Непрямым иммунопероксидазным методом с системой визуализации DAKO EnVision (Дания) определяли экспрессию p53 в ядрах кардиомиоцитов. Количественная оценка интенсивности иммуногистохимической реакции осуществлялась путем определения процентного содержания p53-позитивных ядер кардиомиоцитов по отношению к общему количеству ядер кардиомиоцитов в поле зрения с последующей обработкой полученных результатов методами вариационной статистики. Препараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 (Япония).

**Результаты и их обсуждение.** Исследование ЭКГ показало, что у крыс всех групп перед операцией был правильный синусовый ритм, отсутствовали нарушения проводимости и изменения в комплексе QRS-T (рис. 1).

У животных после криовоздействия на сердце продолжительностью 15 с на 1-е сутки

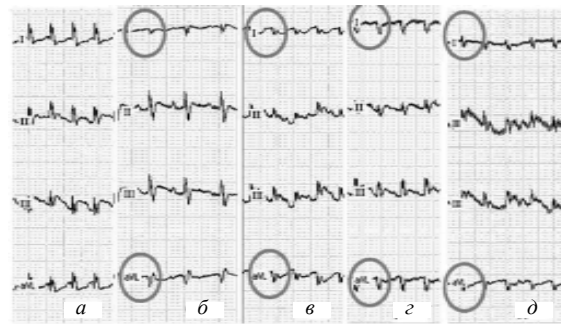


Рис. 1. Исследование ЭКГ через 1 сутки после оперативных вмешательств: а – норма; б – перевязка левой коронарной артерии; в – криодеструкция сердца 15 с; г – криодеструкция сердца 30 с; д – введение адреналина

отмечали снижение амплитуды зубцов R, появление  $q \leq 1/4R$  и отрицательных зубцов T в I и avL-отведениях, что свидетельствовало о развитии переднебокового субэпикардального некроза миокарда. При увеличении времени криовоздействия на сердце до 30 с увеличивалась глубина повреждения сердца. На ЭКГ регистрировали зубец Q и элевацию сегмента ST в I и avL-отведениях, что свидетельствовало о развитии трансмурального некроза миокарда.

Аналогичные изменения на ЭКГ с формированием трансмурального некроза миокарда регистрировали у животных после перевязки левой коронарной артерии.

Через одни сутки после введения адреналина на ЭКГ у крыс регистрировали зубец Q и элевацию сегмента ST в I и avL-отведениях, что также свидетельствовало о наличии у животных этой группы трансмурального переднебокового некроза миокарда.

При анализе гистологического материала миокарда выявлено, что у интактных животных сарколемма кардиомиоцитов с четкими границами, ядра хорошо видны, удлиненно-овальной формы, цитоплазма некоторых кардиомиоцитов насыщенно окрашена. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах не выявлялась.

В экспериментальных группах в зонах повреждения миокарда левого желудочка и в прилегающей зоне при рутинных гистологических окрасках встречались кардиомиоциты, содержащие увеличенные, набухшие ядра, состоящие из скоплений разнокалиберных округлых, различной степени конденсации «телец», окруженных мембраной, кардиомиоциты в состоянии апоптоза.

Иммуногистохимически в группе ишемического некроза через 1 час после перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии в стенке левого желудочка определяли локус миокарда со слабо или умеренно выраженной внутриядерной экспрессией p53 в части кардиомиоцитов в виде коричневого окрашивания их ядер; процентное содержание p53-позитивных ядер составляло (13,08±0,42) %, таблица.

*Содержание p53-позитивных ядер кардиомиоцитов в миокарде, прилежащем к зоне некроза, (M±m) %*

| Группа                      | Содержание в сроки наблюдения |               |                          |                         |                           |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                             | 1 ч                           | 1-е сут       | 7-е сут                  | 14-е сут                | 30-е сут                  |
| 1-я (ишемический некроз)    | 13,08±0,42                    | 2,44±0,19     | 5,04±0,27*               | 11,48±0,39*             | 21,96±0,51*               |
| 2-я А (криодеструкция 15 с) | 4,04±0,24                     | 6,4±0,30*#    | 6,8±0,31                 | 9,68±0,37*#             | 17,56±0,47*#              |
| 2-я Б (криодеструкция 30 с) | 9,08±0,36^                    | 11,68±0,40*#^ | 14,24±0,43*#^            | 17,36±0,47*#^           | 29,44±0,56*#^             |
| 4-я (введение адреналина)   | 1,52±0,15 <sup>∞</sup>        | 1,84±0,17*#^  | 4,24±0,25*# <sup>∞</sup> | 6,2±0,30*# <sup>∞</sup> | 22,12±0,51*# <sup>∞</sup> |

*Примечание.* p<0,05: \* по сравнению с предыдущим сроком; # по сравнению с ишемическим некрозом в аналогичный срок; ^ по сравнению с криодеструкцией 15 с и <sup>∞</sup> 30 с.

На 1-е сутки после перевязки коронарной артерии в сердечной мышце развивались дистрофические изменения мышечных волокон и их некроз. Зона повреждения распространялась на всю толщину миокарда левого желудочка по ходу кровоснабжения лигированного сосуда, что свидетельствовало о развитии переднебокового трансмурального некроза миокарда. В зоне инфаркта экспрессию p53 не выявляли, по периферии зоны некроза определяли группы кардиомиоцитов со слабо или умеренно выраженной экспрессией p53 (рис. 2).

На 7-е сутки некротизированная ткань подвергалась активной резорбции макрофа-

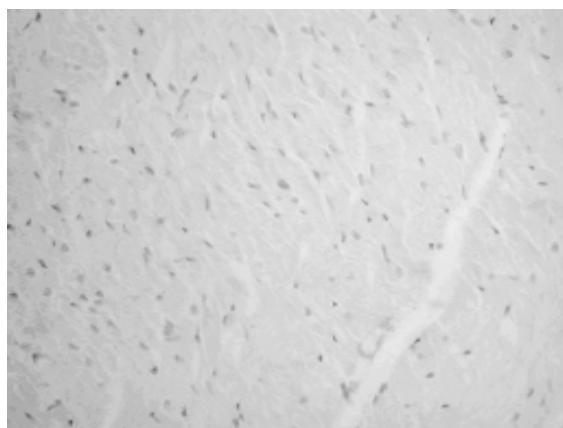


Рис. 2. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах зоны острой ишемии миокарда. Группа ишемического некроза, 1-е сут. Система визуализации DAKO EnVision, ×400

гами. В периинфарктной зоне по сравнению с предыдущим сроком достоверно нарастало процентное содержание p53-позитивных ядер, которое составляло (5,04±0,27) %. Экспрессия ядрами p53 слабо или умеренно выражена и встречалась в отдельных группах кардиомиоцитов. В зоне ишемического повреждения в отдельных клетках формирующейся грануляционной ткани определяли положительную иммуногистохимическую реакцию на p53.

На 14-е сутки эксперимента увеличивалось количество кардиомиоцитов с внутриядерной экспрессией p53 в периинфарктной зоне, их содержание составляло (11,48±0,39) %, что достоверно выше, чем в предыдущем сроке. В сформированной грануляционной ткани обнаруживали клетки с выраженной экспрессией p53 в ядрах (рис. 3).

К 30-м суткам количество кардиомиоцитов с внутриядерной экспрессией p53 продолжало увеличиваться (таблица). В зоне сформированной соединительной ткани встречались апоптозно измененные фибробласты.

После воздействия на сердце низкими температурами сразу формировалась зона реактивного воспаления. На 1-е сутки после криовоздействия на сердце в течение 15 с отмечали зону некроза, которая на поверхности эпикарда повторяла размеры криоаппликатора и по глубине распространялась до 1/2 толщины стенки левого желудочка, что подтверждало формирование у крыс субэпикардального некроза миокарда. Через 1 час от начала эксперимента в зоне некроза экспрессии p53 не обнаружено, в прилежащих отделах миокарда содержание p53-позитивных ядер составляло (4,04±0,24) %, к 1-м суткам оно достоверно повышалось до (6,4±0,30) % (таблица). Экспрессия p53 обнаруживалась в ядрах отдельных кардиомиоцитов и носила слабо или умеренно выраженный характер (рис. 4, а).

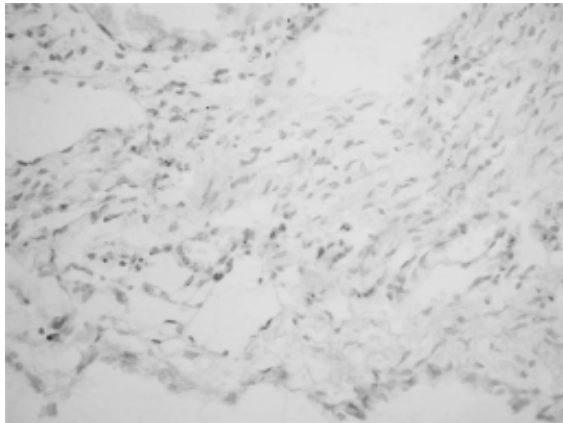


Рис. 3. Экспрессия p53 в клетках грануляционной ткани. Группа ишемического некроза, 14-е сут. Система визуализации DAKO EnVision,  $\times 400$

Через 7 суток у животных этой группы наблюдали четко выраженную зону демаркационного воспаления с дилатацией сосудов и скоплением нейтрофилов, ограничивающую очаги деструкции пучков кардиомиоцитов. Как и в предыдущем сроке, в зоне миокарда, прилежащей к очагу некроза, определялись отдельные кардиомиоциты с внутриядерной экспрессией p53. Содержание их достоверно не изменялось и составило ( $6,8 \pm 0,31$ ) %.

На 14-е сутки в зоне криовоздействия воспалительная реакция сменялась процессами фибротизации с формированием рыхлой соединительной ткани. На месте погибших кардиомиоцитов начинал формироваться соединительнотканый каркас с большим количеством фибробластов в стадии коллагенообразования. Сохранялось полнокровие микрососудов. Содержание p53-позитивных ядер увеличилось в 1,5 раза по сравнению с

предыдущим сроком (таблица). Отмечена выраженная и распространенная экспрессия p53 в клеточных элементах сформированной грануляционной ткани, замещающей очаг некроза.

К 30-м суткам в миокарде, прилежащем к формирующемуся рубцу, продолжало нарастать содержание p53-позитивных ядер – ( $17,56 \pm 0,47$ ) %, достоверно превышая значение в предыдущем сроке.

После криповреждения сердца в течение 30 с формировался трансмуральный некроз миокарда с участками полной деструкции мышечных волокон, дилатацией сосудов и стазом в них, клеточной инфильтрацией всего поперечника боковой стенки левого желудочка. Через 1 час в зоне некроза экспрессии p53 не обнаружено, в прилежащем миокарде содержание p53-позитивных ядер кардиомиоцитов составляло ( $9,08 \pm 0,36$ ) %.

К 1-м суткам количество ядер кардиомиоцитов, экспрессирующих p53, достигало ( $11,68 \pm 0,40$ ) %. В зоне некроза иммуногистохимическая реакция была негативной (рис. 4, б).

На 7-е сутки в зоне грануляционной ткани в отдельных клетках наблюдалась экспрессия ядер p53, в прилежащем миокарде процентное содержание p53-позитивных ядер достоверно превышало этот показатель по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

К 14-м суткам содержание p53-позитивных ядер кардиомиоцитов в прилежащем к зоне регенерата миокарде продолжало достоверно нарастать и составляло ( $17,36 \pm 0,47$ ) %, в новообразованной соединительной ткани экспрессия p53 визуализировалась в ядрах некоторых фибробластов.

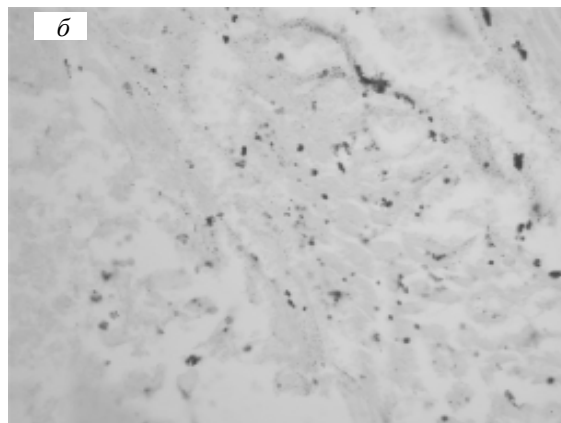
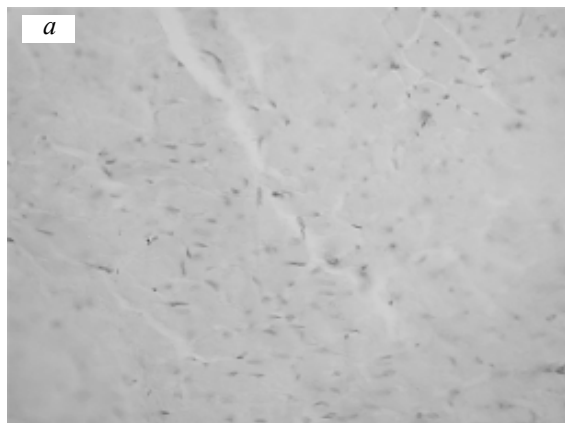


Рис. 4. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах миокарда, прилежащего к зоне некроза. Группа крионекроза в течение 15 (а) и 30 (б) с, 1-е сут. Система визуализации DAKO EnVision,  $\times 400$

К 30-м суткам в зоне, прилежащей к пласту регенерата, процентное содержание p53-положительных ядер достоверно превышало этот показатель в предыдущем сроке наблюдения (таблица).

При моделировании некроза миокарда путем подкожного введения адреналина наблюдали иную картину миокарда. Через 1 час после начала эксперимента в миокарде всех отделов сердца встречались немногочисленные кардиомиоциты со слабо выраженной внутриядерной экспрессией p53.

На 1-е сутки наблюдения отмечали поражения всей стенки левого желудочка. Мелкие очаги некроза с лейкоцитарной инфильтрацией диффузно распространялись как со стороны эндокарда, так и эпикарда, концентрируясь вокруг мелких артериальных сосудов миокарда. Участки неповрежденных пучков мышечных волокон чередовались с очагами некроза, и, как следствие, формировался трансмуральный некроз миокарда. Процентное содержание p53-положительных ядер к 1-м суткам достоверно не изменялось по сравнению с предыдущим сроком (таблица, рис. 5).

На 7-е сутки картина поражения миокарда приобретала более распространенный характер. В зоне очагов поражения наблюдали ярко выраженную воспалительную реакцию, проявляющуюся лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, геморрагиями и стазом в сосудах. На срезах левого желудочка обнаружены изменения, характерные для некроза: набухание и глыбчатость цитоплазмы, отсутствие сарколеммы, лизис ядер, а в некоторых случаях – полное их отсутствие.

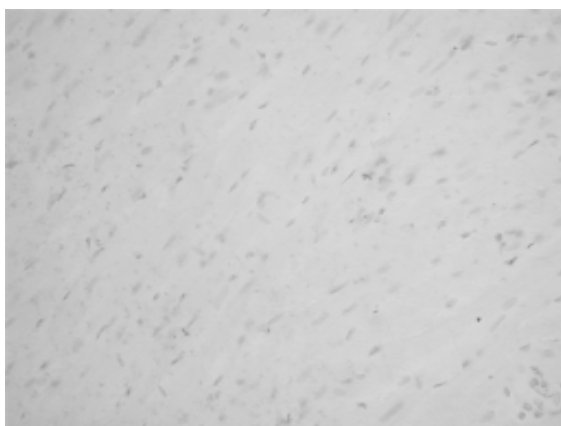


Рис. 5. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах миокарда при диффузном токсическом воздействии, 1-е сут. Система визуализации DAKO EnVision,  $\times 400$

На 14-е сутки после введения адреналина у крыс отмечали явления продолжающейся воспалительной реакции в миокарде левого желудочка. Лейкоцитарная инфильтрация наблюдалась по всей толщине левого желудочка. В области кровеносных сосудов по направлению к периферии намечались структурные линии рыхлой соединительной ткани в виде тяжей с наличием фибробластов. Во всех отделах миокарда несколько нарастало количество апоптозно измененных клеток, содержание p53-положительных ядер достоверно увеличивалось по сравнению с предыдущим сроком и достигало  $(4,24 \pm 0,25) \%$ . Та же тенденция сохранялась и к 30-м суткам эксперимента, содержание p53-положительных ядер составляло  $(22,12 \pm 0,51) \%$ , что достоверно выше значения в предыдущем сроке. Начиная с 7-дневного срока в формирующихся очагах соединительной ткани отмечалась экспрессия p53 в отдельных ее клеточных элементах.

По данным литературы, ни один из существующих критериев и методических подходов в идентификации апоптотической смерти клеток не обладает абсолютной специфичностью и надежностью [15]. Белок p53 в ядрах клеток миокарда является лишь цитоморфологическим показателем, указывающим на возможный проапоптотический характер соответствующих изменений в миокарде. Для более полного и однозначного вывода об апоптотном состоянии клетки наряду с изучением цитоморфологических изменений клетки необходимо исследовать биохимическую дифференцировку апоптоза и провести анализ структуры ДНК.

Тем не менее, анализируя полученные данные, можно отметить, что во всех исследуемых группах отмечается экспрессия p53 в части клеток воспаления и фибробластов очагов формирующейся соединительной ткани (крупных при ишемическом повреждении и криовоздействии, мелких при диффузном токсическом действии).

В первом сроке эксперимента в зоне ишемического повреждения миокарда высокое процентное содержание p53-положительных ядер обусловлено, по-видимому, тем, что острая ишемия в ранние сроки, когда кардиомиоциты еще остаются жизнеспособными, стимулирует развитие проапоптотических изменений. Без устранения причины, вызвавшей

ишемию миокарда, к концу 1-х суток гибель кардиомиоцитов осуществляется только путем некроза, что подтверждается негативным характером иммуногистохимической реакции на p53 в них. В последующие сроки эксперимента в перинфарктной области процентное содержание p53-позитивных ядер в кардиомиоцитах постепенно нарастает, достигая максимального значения к концу эксперимента, что обусловлено, по-видимому, нарастающими дисметаболическими процессами в гипертрофированных кардиомиоцитах, развивающимися в условиях хронической гипоксии и фиброза межмышечной стромы.

При повреждении миокарда вследствие криовоздействия наблюдается достоверный рост процентного содержания p53-позитивных ядер на всем протяжении эксперимента, причем значения этого показателя, как правило, достоверно превышают аналогичные в других исследуемых группах, а наиболее высокие показатели отмечаются в группе криовоздействия в течение 30 с.

В группе диффузного токсического воздействия с распространенными некротическими изменениями кардиомиоцитов значения процентного содержания p53-позитивных ядер в первые четыре срока относительно не-

велики по сравнению с другими исследуемыми группами, однако к окончанию эксперимента показатель становится сопоставим со значениями его в этом же сроке в других группах, что связано, по-видимому, с тяжелыми метаболическими нарушениями, возникающими в кардиомиоцитах в условиях развивающегося диффузного сетчатого кардиосклероза.

#### **Выводы**

Использование низких температур при моделировании некроза миокарда способствовало наиболее высокому росту процентного содержания p53-позитивных ядер кардиомиоцитов, напрямую зависящего от длительности криовоздействия.

Высокая экспрессия p53 при ишемическом некрозе миокарда проходила в два этапа: в первые часы из-за ишемического повреждения клеток, а через 7 суток из-за дисметаболических процессов в гипертрофированных кардиомиоцитах.

На протяжении эксперимента в группе диффузного токсического воздействия адреналином процентное содержание p53-позитивных ядер было самым низким и только к 30-м суткам стало сопоставимым со значениями его в этом же сроке в других группах.

#### **Литература**

1. Коваленко В.М. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 7–13.
2. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent / S. Guerra, A. Leri, X. Wang [et al.] // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, № 9. – P. 856–866.
3. Дыниик О.Б. Апоптоз и инфаркт миокарда: роль стволовых клеток в регенерации сердечной мышцы / О.Б. Дыниик, В.Н. Залесский // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 127–131.
4. Ушаков А.В. Апоптоз кардиомиоцитов при ишемии и инфаркте миокарда // А.В. Ушаков, И.Я. Горянская // Серце і судини. – 2012. – № 2. – С. 102–111.
5. Caelles C. p53-dependent apoptosis in the absence of transcriptional activation of p53-target genes / C. Caelles, A. Helmberg, M. Karin // Nature. – 1994. – Vol. 370. – P. 220–223.
6. Сторожаков Г.И. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности / Г.И. Сторожаков, Д.Б. Утешев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 131–134.
7. Кругляков П.В. Клеточная терапия инфаркта миокарда / П.В. Кругляков, И.Б. Соколова, Д.Г. Польшцев // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 6. – С. 521–527.
8. Биотехнологические принципы формирования экспериментального некроза миокарда / А.Г. Бабаева, Т.В. Шканд, Н.А. Чиж [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 11–15.
9. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на функциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В.В. Давыденко, А.А. Матюков, Н.В. Цупкина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 52–61.

10. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, Е.Л. Лушникова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
11. Моделирование некроза миокарда с помощью криотехнологии / И.В. Слета, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский // Биотехнология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 73–79.
12. A novel model of cryoinjury-induced myocardial infarction in the mouse: a comparison with coronary artery ligation / Ewout J. van den Bos, Barend m.E. Mees, Monique C. de Waard [et al.] // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 1291–1300.
13. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis / C.E. Murry, R.W. Wiserman, S.M. Schwartz [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, № 11. – P. 2512–2523.
14. Пат. 2286606 РФ, МПК G 09 B 23/28. Способ моделирования очаговых повреждений миокарда / Богородская С.Л., Голубев С.С., Микашова Л.Б.; заявл. 22.03.2005; опубл. 27.10.2006. Бюл. № 30.
15. Манских В.Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза / В.Н. Манских // Бюл. сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 63–70.

***Т.В. Шканд, М.О. Чиж, О.В. Наумова, Б.П. Сандомирский***

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОДЕСТРУКТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ЗОНІ ПОШКОДЖЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕКРОЗІ МІОКАРДА У ЩУРІВ**

На трьох моделях некрозу серцевого м'яза в ядрах клітин міокарда проведено цитохімічне визначення p53 як одного з маркерів апоптозу. Встановлено, що в усіх досліджуваних групах відзначається експресія p53 в частині клітин запалення і фібробластів осередків сполучної тканини (великих при ішемічному ушкодженні і кріодеструкції, дрібних при дифузній токсичній дії), що формується. Найбільш високі показники апоптотичного індексу відмічені в групі після кріонекрозу, і значення цього показника знаходилося в прямій залежності від тривалості кріоушкодження серця. На відміну від попереднього чинника введення токсичних доз адреналіну сприяло появі найнижчих значень апоптотичного індексу. Ішемічний некроз серця призводив до двохетапного підйому апоптотичного індексу в міокарді.

**Ключові слова:** адреналін, ішемія, кріодеструкція, некроз міокарда.

***T.V. Shkand, N.A. Chizh, O.V. Naumova, B.P. Sandomirskiy***

**CHARACTERISTICS OF CYTODESTRUCTIVE PROCESSES IN DAMAGE ZONE AT EXPERIMENTAL MYOCARDIAL NECROSIS IN RATS**

In this research we performed cytochemical identification of p53 as a marker of apoptosis in three models of myocardial necrosis in nuclei of myocardium cells. According to the findings we revealed that in all groups the expression of p53 was noted in the cells of inflammation and fibroblasts of foci of the formed connective tissue (large at ischemic damage and cryoablation, small at diffuse toxic effect). The highest rates in percentage of p53-positive nuclei were found in the patients after cryonecrosis, and the value of this index directly depended on the duration of heart cryodamage. In contrast to the previous factor the administration of toxic doses of adrenaline contributed to the appearance of the lowest values in percentage of p53-positive nuclei. Ischemic heart necrosis led to a two-stage rise in the percentage of p53-positive nuclei in myocardium.

**Key words:** adrenaline, ischemia, cryosurgery, myocardial necrosis.

*Поступила 14.04.14*