

Сравнительная оценка эхокардиографических характеристик левого желудочка сердца у самок и самцов крыс

Ионова Е. О., Барчукова Е. И., Вититнова М. Б., Цорин И. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Цель настоящего исследования – сравнительная оценка эхокардиографических показателей самок и самцов нелинейных крыс. В опытах на наркотизированных крысах (кетамин 100 мг/кг, в/б) показано, что у крыс самок размеры и объёмы левого желудочка меньше, чем у самцов, однако по сравнению с самцами у них фракция выброса левого желудочка, характеризующая его инотропную функцию, статистически значимо выше.

Ключевые слова: эхокардиография; крысы; самцы; самки; половые различия

Для цитирования:

Ионова Е.О., Барчукова Е.И., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Сравнительная оценка эхокардиографических характеристик левого желудочка сердца у самок и самцов крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):14–17. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-14-17>

Поступила: 05 октября 2020 г. **Принята:** 20 октября 2020 г. **Опубликована:** 20 февраля 2021 г.

Comparative evaluation of echocardiographic characteristics of the heart left ventricle in female and male rats

Ionova EO, Barchukova EI, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA

FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russia

Abstract. The aim of the present study is a comparative assessment of the echocardiographic characteristics in female and male mongrel rats. In experiments on anesthetized rats (ketamine 100 mg / kg, iv), it was shown that in female rats, the size and volume of the left ventricle are smaller than in males, but compared with males, their left ventricular ejection fraction, which characterizes its inotropic function, is statistically significantly higher.

Keywords: echocardiography; rats; males; females; sex differences

For citations:

Ionova EO, Barchukova EI, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Comparative evaluation of echocardiographic characteristics of the heart left ventricle in female and male rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2021;(1):14–17. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-14-17>

Received: October 05, 2020. **Accepted:** October 20, 2020. **Published online:** February 20, 2021

Введение / Introduction

Хорошо известно, что клинические проявления и тяжесть течения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин и мужчин во многих случаях различна. Например, показано, что при хронической сердечной недостаточности интенсивность гипертрофии и ремоделирования левого желудочка сердца у женщин более выражена, чем у мужчин [1–3]. Алкогольная кардиомиопатия у женщин носит более злокачественный характер, хотя и встречается реже, чем у мужчин [4, 5]. Соответственно, схемы лечения этих патологических состояний у женщин и мужчин могут различаться.

В настоящее время поиск и изучение новых лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы ведётся в основном на самцах крыс, и, естественно, при этом половые различия в течении моделируемых патологий деятельности сердца не учитываются [6–8]. Такой подход не позволяет учитывать при разработке новых лекарственных средств особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин. В связи с изложенным, возникает задача разработки экспериментальных моделей заболеваний на самках. Для того чтобы решить эту задачу следует владеть знаниями об особенностях функциональной активности сердечно-сосудистой системы самок.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эхокардиографических показателей деятельности левого желудочка сердца у самок и самцов нелинейных крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах самцах ($n = 160$) и самках ($n = 20$) массой 180–200 г, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтиче-

ской комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Эхокардиографические исследования. Наркотизированных животных (кетамин 100 мг/кг, в/б) фиксировали в положении на спине. Измерения производили в условиях закрытой грудной клетки и спонтанного дыхания в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах при положении датчика эхокардиографа в парастернальной позиции по длинной оси сердца. В М-модальном режиме оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка сердца (КСР и КДР), затем по методу Teichholz рассчитывали конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы левого желудочка (КСО и КДО), ударный объём (УО), такие показатели сократительной функции сердца, как фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (ФУ). Оценку эхокардиографических показателей проводили, как минимум, по пяти последовательным сердечным циклам. Все измерения выполняли в соответствии с Рекомендациями Американского общества и Европейской ассоциации по эхокардиографии [9]. В работе использовали цифровой ультразвуковой эхокардиограф DP-6600 с электронным микроконвексным датчиком 65C15EA (6,5/8,0 МГц).

При проведении экспериментов использовали изотонический 0,9 % раствор натрия хлорида (ООО «Мосфарм», РФ), кетамин (ФГУП «Московский эндокринный завод», РФ).

Статистический анализ результатов. Нормальность распределения проверяли по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий по Левену. Так как выборки имели распределение близкое нормальному, то значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента, в случае негомогенности дисперсий применяли приближение этого критерия для выборок с неравными дисперсиями. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Исследование особенностей геометрии и инотропной функции левого желудочка сердца проводили на нелинейных самцах ($n = 160$) и самках ($n = 20$) крыс. Анализ эхокардиографических показателей нелинейных самцов ($n = 160$) и самок ($n = 20$) крыс показал, что у самок размеры и объёмы левого желудочка сердца значительно меньше, чем у самцов (табл. 1). Так, систолические размеры левого желудочка сердца (конечно-систолический размер и конечно-систолический объём) у самцов в среднем составляли $1,72 \pm 0,01$ мм и $14,34 \pm 0,34$ мм³, соответственно, в то время как у самок эти показатели были равны, соответственно, $1,31 \pm 0,03$ мм ($p < 0,0001$) и $6,34 \pm 0,45$ мм³ ($p < 0,0001$). То же касается и диастолических размеров левого желудочка сердца – у самок они значимо ($p < 0,0001$) меньше: конечно-диастолический размер, соответственно, $3,00 \pm 0,06$ мм и $3,65 \pm 0,03$ мм, а конечно-диастолический объём, соответственно, $72,14 \pm 4,27$ мм³ и $125,96 \pm 2,87$ мм³. Вместе с тем, если у самцов систолические и диастолические размеры левого желудочка сердца больше, чем у самок, то показатели его инотропной функции, хотя незначительно, но статистически значимо ($p < 0,0001$) меньше. Например, фракция выброса у самок равняется $91,1 \pm 0,4$ %, тогда как у самцов $88,3 \pm 0,2$ %.

Таким образом, в результате проведённого исследования выявлены половые различия в показателях геометрии и инотропной функции левого желудочка сердца: у самок массой 180–200 г размеры левого желудочка сердца значимо меньше, чем у самцов той же массы, а его сократительная функция больше.

Выводы / Conclusions

1. Нелинейные крысы самки массой 180–200 г, по сравнению с самцами той же массы, имеют значительно меньшие размеры и объёмы левого желудочка

Таблица

Показатели геометрии и инотропной функции левого желудочка сердца самцов и самок беспородных наркотизированных (кетамин 100 мг/кг, в/б) крыс, измеренные с помощью эхокардиографии

Table

Parameters of the geometry and inotropic function of the heart left ventricle of male and female mongrel anesthetized (ketamine 100 mg/kg, iv) rats, measured by echocardiography

Пол крыс / Sex rats	n	Показатели / Parameters						
		КСР, мм LVIDs, mm	КСО, мм ³ LVESV, mm ³	КДР, мм LVIDd, mm	КДО, мм ³ LVEDV, mm ³	УО, мм ³ SV, mm ³	ФУ, % SF, %	ФВ, % EF, %
Самцы Male	160	$1,72 \pm 0,01$	$14,34 \pm 0,34$	$3,65 \pm 0,03$	$125,96 \pm 2,87$	$111,62 \pm 2,71$	$52,6 \pm 0,4$	$88,3 \pm 0,2$
Самки Female	20	$1,31 \pm 0,03$ $p < 0,0001$	$6,34 \pm 0,45$ $p < 0,0001$	$3,00 \pm 0,06$ $p < 0,0001$	$72,14 \pm 4,27$ $p < 0,0001$	$65,80 \pm 3,92$ $p < 0,0001$	$56,5 \pm 0,6$ $p < 0,0001$	$91,1 \pm 0,4$ $p < 0,0001$

Примечания: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; p – указано по отношению к самцам.

Notes: The arithmetic averages and their standard errors are shown; p is indicated in relation to males.

сердца. При этом у самок инотропная функция левого желудочка значимо выше, чем у самцов.

2. При проведении исследований по поиску и доклиническому изучению новых лекарственных

средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы эксперименты целесообразно проводить не только на самцах, но и на самках.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ионова Екатерина Олеговна

e-mail: mrakusha26@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-0154-722X
SPIN-код: 5042-1952

м. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Ionova Ekaterina O.

e-mail: mrakusha26@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-0154-722X
SPIN code: 5042-1952

Junior Research Scientist of Laboratory of Pharmacological Screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Барчуков Владимир Валерьевич

e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-4229-3107
SPIN-код: 6743-4280

н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Barchukov Vladimir V.

e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-4229-3107
SPIN code: 6743-4280

Research scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Вититнова Марина Борисовна

e-mail: MB-Vit@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
SPIN-код: 1901-8919

к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Vititnova Marina B.

e-mail: MB-Vit@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
SPIN code: 1901-8919

PhD Biological Sci., Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Цорин Иосиф Борисович

e-mail: tsorin@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3988-7724
SPIN-код: 4015-3025

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Tsorin Iosif B.

e-mail: tsorin@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3988-7724
SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. Biological, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Крыжановский Сергей Александрович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: SAK-538@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
SPIN-код: 6596-4865

д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kryzhanovskiy Sergey A.

Corresponding author

e-mail: SAK-538@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
SPIN code: 6596-4865

Dr. Sci. (Med.), Head of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(5-6):109–116. DOI: 10.1007/s10354-011-0892-8.
2. Taylor AL. Heart failure in women. *Curr Heart Fail. Rep.* 2015;12(2):187–195. DOI: 10.1007/s11897-015-0252-x.
3. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016;102(11):825–831. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308769.
4. Fernandez-Solo J, Estruch R, Nicolas J-M, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol.* 1997;80(4):481–485. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00399-8.
5. Pfeiffer D, Jurisch D, Neef M, Hagendorff A. Alcohol and arrhythmias. *Herz.* 2016;41(6):498–502. DOI: 10.1007/s00059-016-4463-z.
6. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств // В кн. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* — М.: Гриф и К; 2013. С.375–384. [Tyurenkov IN, Perfilova VN. Methodical recommendations for the preclinical study of the cardiotonic activity of drugs // In book: *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Pt 1.* Moscow: Grif & Co; 2013. P. 375–384. (In Russ).]
7. Галенко-Ярошевский П.А., Каверина Н.В., Камкин А.Г., Турилова А.И., Богус С.К., Шейх-Заде Ю.Р. Методические рекомендации по доклиническому изучению антиаритмических лекарственных средств // В кн. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* — М.: Гриф и К; 2013. С. 385–416. [Galenko-Yaroshevskij PA, Kaverina NV, Kamkin AG, Turilova AI, Bogus SK, Shejh-Zade YR. Methodical recommendations for preclinical study of antiarrhythmic drugs // In book: *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Pt 1.* Moscow: Grif & Co; 2013. P. 385–416. (In Russ).]
8. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б. Методические рекомендации по изучению противоишемического (антиангинального) действия лекарственных средств // В кн. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* — М.: Гриф и К; 2013. С. 417–433. [Chichkanov GG, Tsorin IB. Methodical recommendations for the study of anti-ischemic (antianginal) action of drugs // In book: *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Pt 1.* Moscow: Grif & Co; 2013. P. 417–433. (In Russ).]
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.