

ПОДХОДЫ К МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Эйвазова Ш.Д.^{1,2}, Карпов А.А.^{1,2}, Мухаметдинова Д.В.¹,
Ломакина А.М.², Черепанов Д.Е.², Ивкин Д.Ю.^{1,3}, Ваулина Д.Д.⁴,
Чефу С.Г.^{1,2}, Галагудза М.М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургская государственная химико-
фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии
наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Эйвазова Шерафа Джаваншировна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: inci_sher@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.10.2016
и принята к печати 24.12.2016.

Резюме

Наряду с функциональными, морфологические методы занимают важнейшее место в оценке эффективности воздействий, ослабляющих выраженность необратимого ишемического повреждения миокарда. Гистологические исследования с использованием гематоксилина-эозина и классических красителей, специфичных к соединительной ткани, являются рутинными методами в оценке ремоделирования миокарда после инфаркта. Однако, в связи с ограниченным использованием критериев морфометрической оценки, возможности этих методов раскрыты не полностью.

В данной статье рассмотрены основные подходы к оценке морфометрических показателей размера рубца и ремоделирования сердца, проведен сравнительный анализ известных критериев оценки для нативного сердца и сердца с развившейся постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Для оценки размера рубца использовали такие параметры, как площадь рубца в процентах (%) от площади стенок левого желудочка (ЛЖ), длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ, толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне. Выраженность ремоделирования миокарда оценивалась с помощью измерения толщины межжелудочковой перегородки, расчета индекса дилатации ЛЖ (%) с и без учета толщины стенок ЛЖ, индекса гипертрофии.

Проведенный анализ информативности различных параметров позволяет рекомендовать для морфометрической оценки размера трансмурального рубца и ремоделирования длину рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ, индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ и индекс гипертрофии в качестве основных критериев оценки.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, гистологическое исследование, морфометрическая оценка

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 62–72.

APPROACHES TO MORPHOMETRIC EVALUATION OF CARDIAC REMODELING AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Eyvazova Sh.D.^{1,2}, Karpov A.A.^{1,2}, Muhametdinova D.V.¹,
Lomakina A.M.², Cherepanov D.E.², Ivkin D.Y., Vaulina D.D.^{1,3},
Chefu S.G.⁴, Galagudza M.M.¹

Corresponding author:

Sherafa D. Eyvazova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: inci_sher@mail.ru

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
Saint Petersburg, Russia

⁴ Bechterev Institute of Human brain, Saint Petersburg, Russia

Received 23 October 2016; accepted
24 December 2016.

Abstract

Along with the functional, morphological methods at the forefront in evaluating the effectiveness of impacts that weaken the severity of irreversible ischemic damage to the myocardium. Histological examination using hematoxylin-eosin and classical connective tissue staining — are routine methods in the assessment of myocardial remodeling after infarction. However, due to the limited use criteria for macroscopic evaluation, the possibility of these methods are not fully disclosed.

This article describes the main approaches to the evaluation of macroscopic parameters of the scar size and heart remodeling, a comparative analysis of known criteria for morphometric evaluation of the native heart and the hearts with advanced of post-infarction chronic heart failure.

For assessment of scar size used parameters such as percentage (%) of scar area with respect to left ventricle area, scar length in % of epi- and endocardial ventricular circumference, left ventricular wall thickness in the scar area. Intensity of remodeling was assessed by measuring the thickness of the interventricular septum, calculating of the LV dilation index (%) with and without consideration the LV wall thickness and index of hypertrophy.

Comparative analysis of the informativeness of different parameters can be recommended for morphometric assessment of the transmural scar size and LV remodeling, scar length as a percentage of epi- and endocardial circumference of the LV, LV dilatation index (%) excluding the thickness of the ventricular wall and hypertrophy index as the main criteria for assessment.

Key words: chronic heart failure, myocardial infarction, histological examination, morphometric evaluation

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 62–72.

Введение

Исследования, посвященные инфаркту миокарда (ИМ) и развивающейся в результате него постинфарктной сердечной недостаточности (ПИХН), не теряют своей актуальности [1]. Более того, в экспериментальных исследованиях отмечается тенденция к уменьшению количества животных в исследуемых группах и соответствующему увеличению количества проводимых исследований и числа оцениваемых показателей.

После ИМ в сердце происходят выраженные структурные изменения, связанные как с формированием самого соединительнотканного рубца, так и ремоделированием камер сердца и неповрежденного миокарда.

Гистологические исследования с использованием гематоксилина-эозина и красителей, специфичных к соединительной ткани (окраска Picro Sirius Red, окраска по Ван Гизону, окраска трихромом по Массону) — одни из наиболее популярных

методов оценки морфометрических показателей сердца, характеризующиеся широкой доступностью, достаточной точностью и относительно малой себестоимостью. Однако в большинстве исследований потенциал макроскопической оценки этих методов раскрыт не полностью, ограничиваясь только измерением объема рубцовой ткани каким-либо из выбранных авторами методов [2].

Данная статья посвящена анализу подходов к оценке макроскопических показателей размера рубца и ремоделирования сердца. Проведен сравнительный анализ известных критериев морфометрической оценки для нативного сердца и сердца с развившейся ПИ ХСН.

Целью настоящей работы явился детальный сравнительный анализ известных критериев морфометрической оценки рубцовых изменений и ремоделирования миокарда после инфаркта с использованием гистологических препаратов сердца.

Материалы и методы

Моделирование инфаркта миокарда. Эксперименты проводились на 17 крысах-самцах стока Wistar массой 225 ± 25 г, содержащихся в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получавших стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Все животные были случайным образом разделены на 2 группы:

1. Группа инфаркта миокарда ($n=10$) — производилась перманентная перевязка левой коронарной артерии;
2. Контрольная группа ($n=7$) — ложнооперированные животные, у которых выполнялась торакотомия без коронароокклюзии.

Моделирование инфаркта миокарда (ИМ) выполнялось путем перманентной перевязки левой коронарной артерии в условиях наркоза (однократное внутривентриальное введение хлоралгидрата (Acros Organics, США) в дозе 450 мг/кг) и искусственной вентиляции легких по стандартному протоколу [3, 4].

Приготовление гистологических препаратов сердца. Через 28 дней после моделирования ИМ предварительно наркотизированных животных (хлоралгидрат 450 мг/кг внутривентриально) подвергали эвтаназии путем внутривенного введения 15% раствора хлорида калия до полной остановки сердца в фазе диастолы. Доступ до сердца производился путем широкого чрездиафрагмального билатерального вскрытия грудной клетки. Сердце извлекалось из полости перикарда, промывалось физиологическим раствором для удаления крови из камер и фиксировалось в течение 24 часов в растворе забуференного 10%-го формалина (Биовитрум; Россия). В дальнейшем левый желудочек ниже места лигатуры рассекался на три поперечных среза равной толщины (рис. 1). Дальнейшая проводка образцов сердца проводилась по стандартному протоколу [5]. На микротоме (Accu-Cut SRM 200, Sakura, Япония) изготавливались срезы толщиной 5 мкм и помещались в термостат при температуре 37°C на 12 часов. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином Майера — эозином и пикросириусом красным (Picro Sirius Red, abcam, США) для выявления соединительной ткани. Гистологические срезы заключались под покровные стекла балзамом (Витрогель, Биовитрум, Россия) и исследовались с помощью светового микроскопа Axiostar plus

Рисунок 1. Схема вырезки срезов сердца.

1. — место наложения лигатуры на левую коронарную артерию

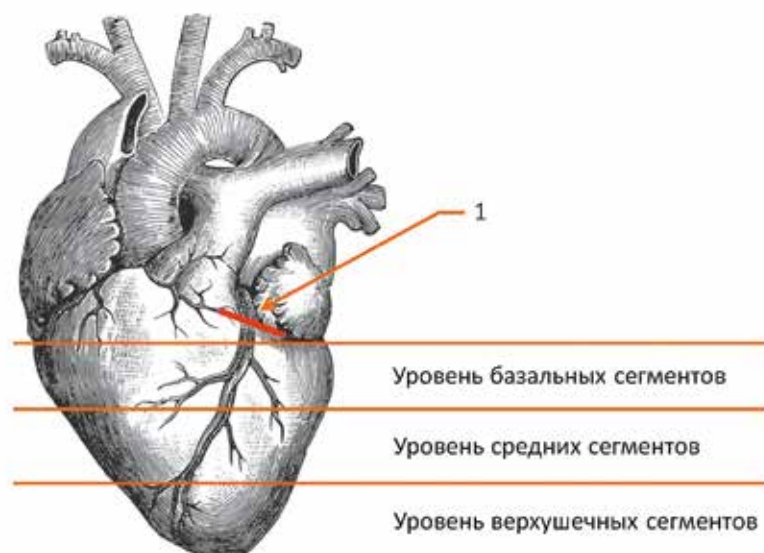


Рисунок 2. Морфометрическая оценка рубца. Окраска: Picro Sirius Red



А — Гистологический препарат сердца, поперечный срез на уровне папиллярных мышц, окрашенный красителем Picro Sirius Red;

Б — Зеленым цветом отмечена общая площадь стенок ЛЖ;

В — Оранжевым цветом отмечена площадь рубца;

Г — Определение толщины стенок ЛЖ. Черные стрелки — толщина МЖП; желтые стрелки — толщина рубца в области передней стенки

(Carl Zeiss, Германия) при увеличении от 5 до 40. Результаты микроскопии оценивали с помощью программного обеспечения «Image J» (National Institutes of Health, США).

Морфометрические методы оценки постинфарктных изменений сердца

Для морфометрической оценки гистологических препаратов сердца использовались два основных подхода: оценка рубца и оценка ремоделирования. В качестве основных критериев использовались:

1. Оценка рубца:

1.1. Площадь рубца в процентах (%) от площади стенок левого желудочка (ЛЖ)

1.2. Длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ

1.3. Толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне

2. Оценка ремоделирования миокарда ЛЖ:

2.1. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП)

2.2. Индекс дилатации ЛЖ (%)

2.2.1. Без учета толщины стенок ЛЖ

2.2.2. С учетом толщины стенок ЛЖ

2.3. Индекс гипертрофии (%)

1.1. Площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ

Отношение суммарной площади рубца в трех срезах к суммарной площади стенки левого желудочка в трех срезах, представленное в процентах [6] (рис. 2А-В).

$$\frac{\text{Площадь рубца}}{\text{площадь стенки левого желудочка}} \times 100\%$$

1.2. Длины рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ

Усредненная сумма отношения эндокардиальной длины рубца к периметру поверхности эндокарда и эпикардиальной длины рубца миокарда к периметру поверхности эпикарда [7, 8].

$$\left(\frac{\text{эндокардиальная длина рубца}}{\text{периметр поверхности эндокарда}} + \frac{\text{эпикардиальная длина рубца}}{\text{периметр поверхности эпикарда}} \right) \div 2$$

1.3. Толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне

Определялась как среднее арифметическое значение толщины стенки, измеренной в пяти различных точках рубца [7] при условии, что точки измерения равномерно распределены по всей оцениваемой

мой области (рис. 2Г, желтые стрелки). У здоровых животных в группе контроля в качестве эквивалента использовалась передняя стенка ЛЖ, измеренная по аналогичным правилам. В качестве дополнительных показателей в группе ИМ оценивалась средняя толщина рубцовой ткани в рубцовой стенке, процент рубца в рубцовой стенке.

2.1. Толщина МЖП

Определялась как среднее арифметическое значение толщины МЖП, измеренной в пяти различных точках МЖП, не вовлеченной в рубцовые изменения [7] при условии, что точки измерения равномерно распределены по всей оцениваемой области (рис. 2Г, черные стрелки).

2.2. Индекс дилатации ЛЖ

2.2.1. Индекс дилатации ЛЖ(%) без учета толщины стенок ЛЖ

Отношение площади полости левого желудочка к площади всего левого желудочка (стенок и полости ЛЖ) в процентах [6].

$$\frac{\text{площадь полости левого желудочка}}{\text{площадь всего левого желудочка}} \times 100\%$$

2.2.2. Индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ

Произведение отношения площади полости левого желудочка к площади всего левого желудочка и отношения толщины стенки вне рубцовой зоны к толщине стенки левого желудочка в рубцовой зоне [8, 9].

$$\frac{\text{площадь полости левого желудочка}}{\text{площадь всего левого желудочка}} \times \frac{\text{толщина стенки вне рубцовой зоны}}{\text{толщина стенки левого желудочка в рубцовой зоне}} \times 100\%$$

2.3. Индекс гипертрофии

Отношение средней толщины стенки вне рубцовой зоны (см. пункт 2.1.) к средней толщине стенки ЛЖ в рубцовой зоне (см. пункт 1.3.).

$$\frac{\text{средняя толщина стенки ЛЖ вне рубцовой зоны}}{\text{средняя толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне}}$$

Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программного пакета

Таблица 1. Оценка корреляций между морфометрическими параметрами сердца с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена для группы инфаркта миокарда

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. толщ. руб.ст.	1,000	0,345	0,503	-0,248	-0,248	-0,564	-0,394	-0,661*
2. т.р. в рубц.ст.	0,345	1,000	0,285	0,430	0,382	-0,164	-0,648*	-0,552
3. толщ.МЖП	0,503	0,285	1,000	-0,248	0,091	0,345	-0,661*	-0,406
4. % площ. рубца	-0,248	0,430	-0,248	1,000	0,855*	0,079	0,091	0,115
5. % рубца из дл.	-0,248	0,382	0,091	0,855*	1,000	0,248	-0,224	-0,079
6. МЖП/перед. ст.	0,564	0,164	-0,345	-0,079	-0,248	1,000	-0,030	-0,539
7. инд. дилат.% (1)	-0,394	-0,648*	-0,661*	0,091	-0,224	0,030	1,000	0,830*
8. инд. дилат.% (2)	-0,661*	-0,552	-0,406	0,115	-0,079	0,539	0,830*	1,000

Примечание:

Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых (выделены жирным шрифтом и знаком «*»).

толщ. руб.ст. — толщина рубцовой (передней) стенки

т.р. в рубц.ст. — толщина рубца в рубцовой стенке

толщ.МЖП — толщина межжелудочковой перегородки

% площ. рубца — площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ

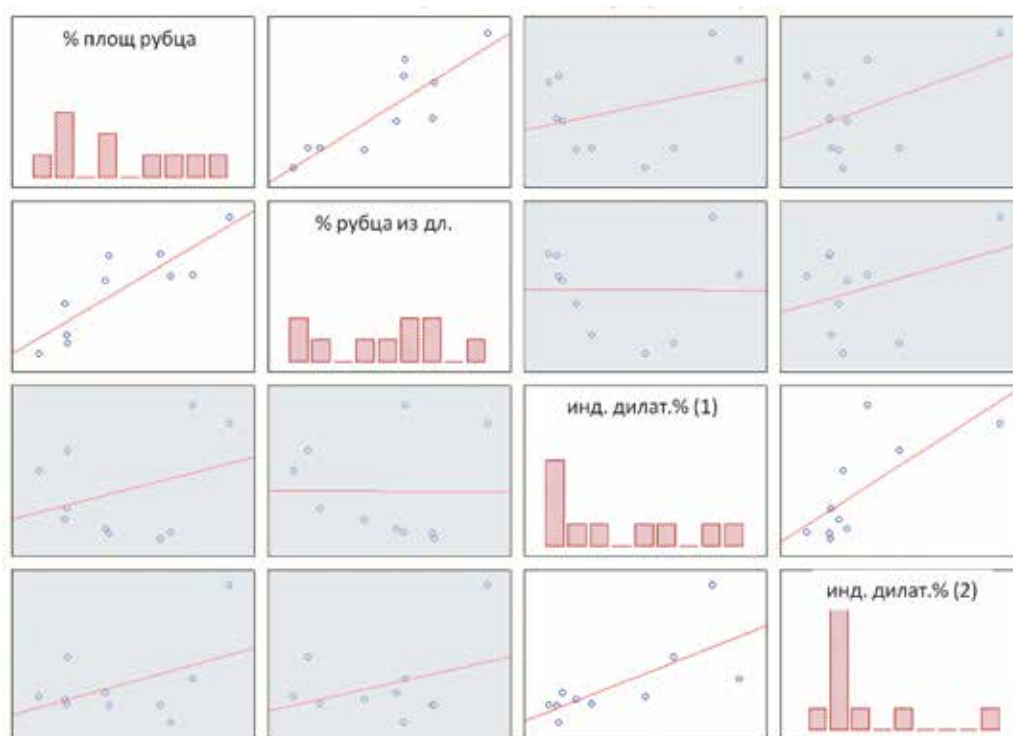
% рубца из дл. — длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ

МЖП/перед. ст. — индекс гипертрофии

инд. дилат.% (1) — индекс дилатации ЛЖ(%) без учета толщины стенок ЛЖ

инд. дилат.% (2) — индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ

Рисунок 3. Графическое выражение оценки корреляций между показателями размера рубца и индексов дилатации в группе ИМ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена



% площ. рубца — площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ;

% рубца из дл. — длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ;

МЖП/перед. ст. — индекс гипертрофии;

инд. дилат. % (1) — индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ;

инд. дилат. % (2) — индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ

Statistica 7.0 (StatSoft; США). Выявление корреляций между параметрами производилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых.

Для оценки статистической значимости различий значений параметров между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых.

Для графического отображения результатов использовался программный пакет GraphPad Prism 5 (GraphPad Software; США).

Результаты

По результатам корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и его графического выражения выявлены множественные связи между различными морфометрическими показателями (табл. 1, рис. 3).

1. Оценка рубца

В контрольной группе рубцовых изменений выявлено не было.

Площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ в группе ИМ составила — $21,7 \pm 6,88$ (%) (рис. 4А). Длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ составила $36,8 \pm 9,54$ (%) (рис. 4Б). При оценке корреляции показателей: «площади рубца в % от площади стенок ЛЖ» и «длины рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ» определяется прямая сильная связь (рис. 2В).

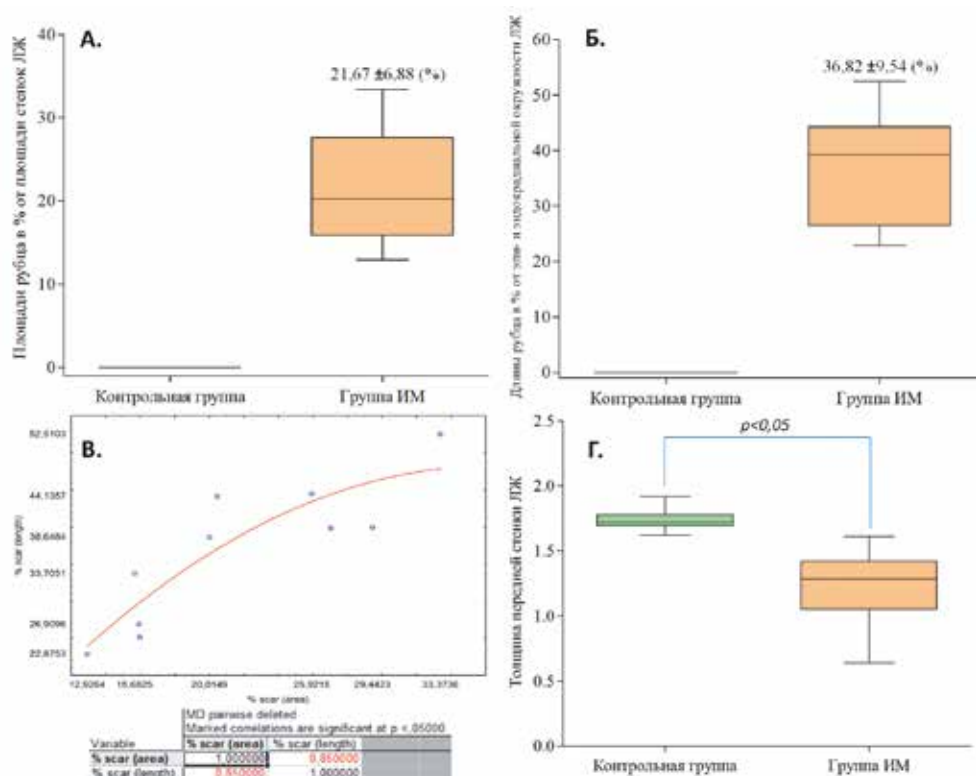
Было выявлено значимое различие ($p < 0,05$) в толщине передней (рубцовой) стенки между контрольной группой и группой ИМ (рис. 2Г). Средняя толщина передней стенки в группе контроля составила — $1,7 \pm 0,10$ (мм), в группе ИМ — $1,20 \pm 0,3$ (мм).

Оценка ремоделирования миокарда ЛЖ

В ходе статистического анализа между контрольной и опытной группами выявлены значимые различия ($p < 0,05$) в большинстве основных критериев ремоделирования миокарда (табл. 2, рис. 5).

Отсутствие значимых различий ($p > 0,05$) между группами отмечалось в толщине МЖП: контрольная группа — $1,76 \pm 0,04$ (мм), в группе ИМ —

Рисунок 4. Морфометрические показатели размера рубца



- А — Площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ в контрольной группе и группе ИМ;
 Б — Длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ в контрольной группе и группе ИМ;
 В — Корреляция показателей размеров рубца («площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ» и «длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ») с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых (отмечены красным цветом);
 Г — Толщина передней стенки левого желудочка в контрольной группе и группе ИМ

Таблица 2. Оценка ремоделирования сердца после ИМ

Показатель	Контрольная группа	Группа ИМ
Толщина МЖП (мм)	$1,76 \pm 0,04$	$1,74 \pm 0,37$
Индекс гипертрофии	$1,02 \pm 0,05$	$1,49 \pm 0,4^*$
Индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ	$15,63 \pm 1,34$	$31,49 \pm 11,09^*$
Индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ	$15,84 \pm 0,91$	$47,58 \pm 26,34^*$

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,05$) между группами.

$1,74 \pm 0,37$ (мм). Обращает на себя внимание выраженная разнородность толщины МЖП в группе ИМ.

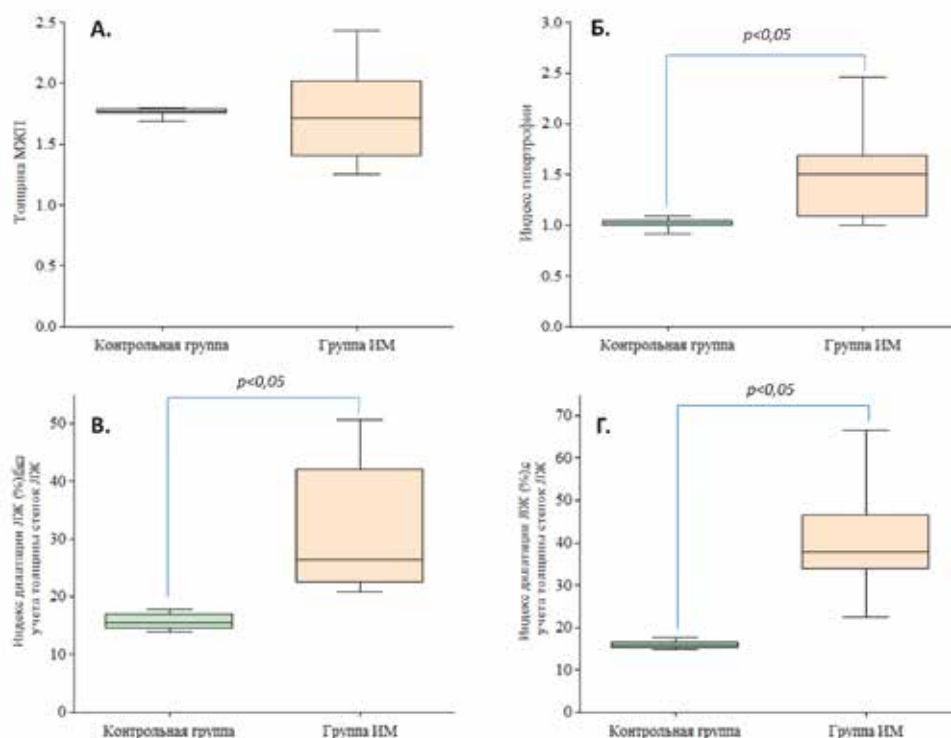
На рис. 6 представлены репрезентативные препараты сердца с разной степенью ремоделирования ЛЖ (А, Б) и нативное сердце (В), а также приведены числовые значения размера рубца и ремоделирования ЛЖ.

Выводы

В результате анализа двух групп морфометрических критериев был выявлен ряд закономерностей:

1. Оба метода расчета размера рубца («площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ» и «длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ») могут быть использованы для сравнитель-

Рисунок 5. Морфометрические показатели ремоделирования ЛЖ



- А — Толщина МЖП в контрольной группе и группе ИМ;
 Б — Индекс гипертрофии в контрольной группе и группе ИМ;
 В — Индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ;
 Г — Индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ

ной оценки опытных групп. Определяется значимая корреляция между этими показателями среди животных с ПИ ХСН.

2. Оба метода расчета индекса дилатации («индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ» и «индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ») отражают ремоделирование ЛЖ после ИМ.

3. В результате статистического анализа корреляций показателей в группе ИМ индексы дилатации являются самостоятельными критериями оценки постинфарктных изменений сердца, и линейно не зависят от размера рубца (см. табл. 1).

4. Изолированная оценка толщины МЖП не целесообразна ввиду высокой вариабельности данных и малой корреляции с другими показателями. Представляется целесообразным применение этого показателя в составе более сложных индексов, таких как: «индекс гипертрофии» и «индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ».

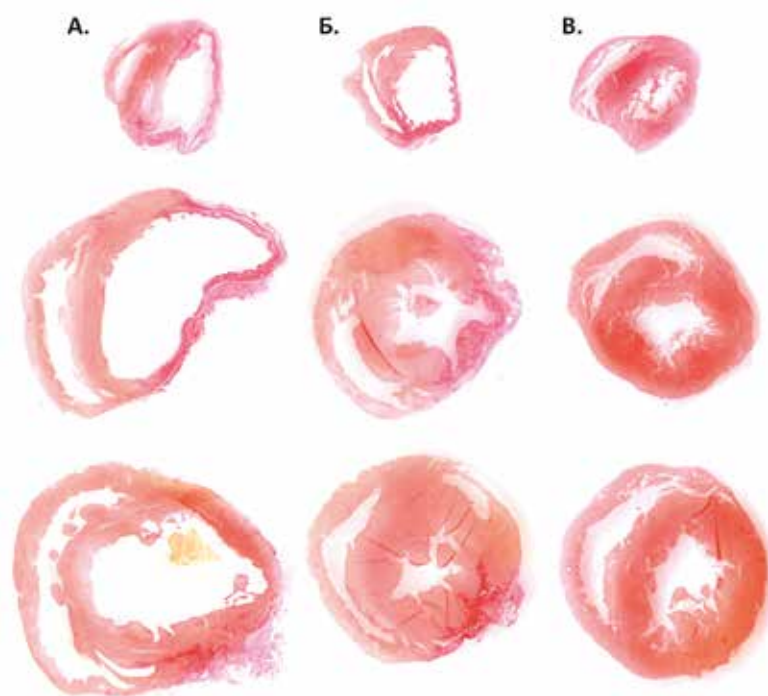
Обсуждение

Гистологические исследования с использованием гематоксилина-эозина и красителей, специфичных к соединительной ткани, являются неотъемле-

мой частью большинства исследований, посвященных ИМ и постинфарктной сердечной недостаточности. В различных исследованиях использован широкий спектр морфометрических критериев, так оценка размера рубца и определение толщины стенок левого желудочка применялись в хронических экспериментах на крысах при изучении влияния пола на гемодинамические перегрузки после ИМ [10], кардиопротективного эффекта пропранолола [11], влияния никотина на постинфарктное ремоделирование миокарда [12]. При исследовании гидроксиметилглутарил кофермента использовался как расчет размера рубца, так и площадь полости ЛЖ как показатель ремоделирования сердца [13]. Изолированная оценка размера рубца разными методами применялась при исследовании кардиопротективного действия инкапсулированных мезенхимальных клеток [14] и никростатина — 7 [15]. Полученные в этом исследовании данные позволяют сделать вывод о необходимости двусторонней оценки постинфарктных изменений сердца: оценки размера рубца, оценки ремоделирования миокарда.

При анализе размера рубцовой ткани в литературе используются оба описанных показателя: площади рубца в % от площади стенок ЛЖ [14,

Рисунок 6. Репрезентативные срезы сердца. Окраска Picro Sirius Red



А. — Группа ИМ, выраженное ремоделирование (опыт №4);
 Б. — Группа ИМ, умеренное ремоделирование (опыт № 11);
 В. — Группа контроля (опыт №17)

Показатели	Выраженное ремоделирование (опыт №4)	Умеренное ремоделирование (опыт № 11)	Контрольное сердце (опыт №17)
Площади рубца в % от площади стенок ЛЖ	33,37	20,45	0
Длины рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ	52,51	44,14	0
Толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне (мм)	0,64	1,33	1,75
Индекс дилатации ЛЖ(%) без учета толщины стенок ЛЖ	46,49	22,11	14,48
Индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ	114,56	33,19	14,82
Индекс гипертрофии	0,41	0,67	0,98

16] и длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ [17, 18]. Использование последнего представляется более предпочтительным при трансмуральных ИМ, так как лучше отражает выраженность рубцовых изменений при крупноочаговых ИМ, сопровождающихся истончением рубца. С другой стороны, при непроникающих, особенно интрамуральных ИМ более показательным представляется использование расчета площади рубца

в % от площади стенок ЛЖ. Принимая во внимание эти особенности, в будущем имеется перспектива создания и апробации интегративного показателя, учитывающего преимущества обоих методов.

Толщина рубцовой стенки при условии сопоставимости размеров рубца также может быть полезна как индикатор выраженности коллагенообразования.

В оценке выраженности ремоделирования миокарда применение индекса дилатации ЛЖ (%)

с учетом толщины стенок ЛЖ может быть более информативным, так как не только отражает дилатацию полости ЛЖ, но и учитывает степень компенсаторной гипертрофии сохраненного миокарда. Однако в связи со значимо большим стандартным отклонением значений внутри исследуемой группы (табл. 2) этот показатель требует больших размеров сравниваемых выборок и минимальных различий внутри исследуемых групп.

Таким образом, гистологическое исследование сердца с использованием классических красителей сохраняет свою актуальность, являясь одним из «золотых стандартов» оценки рубцовых изменений и ремоделирования миокарда после инфаркта в доклинических исследованиях.

Применение широкого перечня морфометрических критериев в оценке постинфарктных изменений сердца позволяет полнее раскрыть потенциал этого метода и выявить новые аспекты действия исследуемых субстанций. Тем самым являясь хорошей основой для более детального изучения, в том числе, с применением иммуногистохимических, иммуноферментных и генетических методов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007; 91(4): 537-ix.
2. Takagawa J, Zhang Y, Wong ML et al. Myocardial infarct size measurement in the mouse chronic infarction model: comparison of area- and length-based approaches. *J Appl Physiol*. 2007; 102(6): 2104-2111.
3. Karpov AA, Dracheva AV, Pituchina NN et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. *Biomedicina=Biomedicine*. 2014; 1(3): 32-48. In Russian. [Карпов АА, Драчева АВ, Питухина НН и соавт. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: Техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина*. 2014; 1(3): 32-48].
4. Karpov AA, Uspenskaya YK, Minasian SM et al. The effect of bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation on myocardial remodelling in the rat model of ischaemic heart failure. *Int J Exp Pathol*. 2013; 94(3): 169-177.
5. Merkulov GA. Pathology techniques. Leningrad: Megiz, 1961. p.343. In Russian. [Меркулов ГА. Курс патологистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. с. 343].
6. Fatkhudinov T, Bolshakova G, Arutyunyan I et al. Bone marrow-derived multipotent stromal cells promote myocardial fibrosis and reverse remodeling of the left ventricle. *Stem Cells Int*. 2015; 2015: 746873.
7. Alhaddad IA, Tkaczewski L, Siddiqui F et al. Aspirin enhances the benefits of late reperfusion on infarct shape. A possible mechanism of the beneficial effects of aspirin on survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91(11): 2819-2823.
8. Shao ZQ, Takaji K, Katayama Y et al. Effects of intramyocardial administration of slow-release basic fibroblast growth factor on angiogenesis and ventricular remodeling in a rat infarct model. *Circ J*. 2006; 70(4): 471-477.
9. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation*. 1987; 75(1): 299-306.
10. Jain M, Liao R, Podesser BK et al. Influence of gender on the response to hemodynamic overload after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283(6): 2544-2550.
11. Fishbein MC, Lei LQ, Rubin SA. Long-term propranolol administration alters myocyte and ventricular geometry in rat hearts with and without infarction. *Circulation*. 1988; 78(2): 369-375.
12. Villarreal FJ, Hong D, Omens J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol*. 1999; 276(3): 1103-1106.
13. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104(9): 982-985.
14. Levit RD, Landazuri N, Phelps EA et al. Cellular encapsulation enhances cardiac repair. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(5): e000367.
15. Dmitriev YV, Karpov AA, Dracheva AV et al. Cardioprotective Effects of Necrostatin-7 in the Rat Model of Permanent Coronary Occlusion. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova= Neuroscience and Behavioral Physiology — Sechenov Physiology Journal*. 2015; 101(4): 408-414. In Russian. [Дмитриев Ю.В., Карпов А.А., Драчева А.В., Минасян С.М., Чефу С.Г., Васина Л.В., Демченко Е.А., Галагудза М.М. Кардиопротективные эффекты некростатина-7 на модели хронического инфаркта миокарда у крыс. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(4): 408-414].
16. Virag JJ, Murry CE. Myofibroblast and endothelial cell proliferation during murine myocardial infarct repair. *Am J Pathol*. 2003; 163(6): 2433-2434.
17. Paiva SA, Matsubara LS, Matsubara BB et al. Retinoic acid supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Nutr*. 2005; 135(10): 2326-2328.
18. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985; 72(2): 406-412.

Информация об авторах:

Эйвазова Шерафа Джаваншировна, младший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Карпов Андрей Александрович, младший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Мухаметдинова Дарья Владимировна, младший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ломакина Александра Михайловна, студент ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Черепанов Дмитрий Евгеньевич, студент ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России;

Ивкин Дмитрий Юрьевич, к.б.н., директор Центра экспериментальной фармакологии, ГБОУ ВО «СПХФА», ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ваулина Дария Дмитриевна, младший научный сотрудник ФГБУН ИМЧ РАН;

Чефу Светлана Григорьевна, к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sherafa D. Eyvazova, junior Researcher of the Institute of Experimental Medicine, , Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Andrey A. Karpov, junior Researcher of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Daria V. Mukhametdinova, junior Researcher of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Alexandra M. Lomakina, student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Dmitry E. Cherepanov, student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Dmitry Yu. Ivkin, PhD, director of the Center of Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Daria D. Vaulina, junior researcher, Bechterev Institute of Human brain;

Svetlana G. Chefu, PhD, head of the laboratory of experimental studies of Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, senior researcher, laboratory of microcirculation, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Mikhail M. Galagudza, PhD, MD, professor, corresponding member of RAS, director of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.