

Экспериментальные исследования

МИНАСЯН С. М.<sup>1,2</sup>, ГАЛАГУДЗА М. М.<sup>1,2</sup>,  
СОНИН Д. Л.<sup>1,2</sup>, БОБРОВА Е. А.<sup>2</sup>,  
ЗВЕРЕВ Д. А.<sup>2</sup>, КОРОЛЕВ Д. В.<sup>1,2</sup>,  
ДМИТРИЕВ Ю. В.<sup>2</sup>, ВАСИЛЬЕВА М. С.<sup>2</sup>,  
ГРИГОРОВА Ю. Н.<sup>1</sup>, ВЛАСОВ Т. Д.<sup>1,2</sup>

## Методика перфузии изолированного сердца крысы

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

<sup>2</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург  
e-mail: carkis@yandex.ru

### Реферат

Рассматриваются методические аспекты перфузии изолированного сердца крысы – одного из наиболее широко используемых подходов к изучению физиологии, патофизиологии и фармакологии сердца. Описывается принцип данного метода, варианты его реализации, процедура подготовки препарата изолированного сердца, а также особенности оценки функционального состояния левого желудочка при глобальной и регионарной ишемии-реперфузии.

**Ключевые слова:** изолированное сердце, перфузия, ишемия-реперфузия.

Minasian S. M.<sup>1,2</sup>, Galagudza M. M.<sup>1,2</sup>, Sonin D. L.<sup>1,2</sup>, Bobrova E. A., Zverev D. A.<sup>2</sup>, Korolev D. V.<sup>1,2</sup>, Dmitriev Yu. V.<sup>2</sup>, Vasilieva M. S.<sup>2</sup>, Grigorova Yu. N.<sup>1</sup>, Vlasov T. D.<sup>1,2</sup>

## The technique of isolated rat heart perfusion

<sup>1</sup>I. P. Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>V. A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg  
e-mail: carkis@yandex.ru

### Abstract

In this paper, we describe the technique of isolated rat heart perfusion which is estimated to be the most commonly utilized model in cardiovascular physiology, pathophysiology and pharmacology. Here we consider the principle of the isolated heart perfusion, the Langendorff and working heart models as well as the preparation of the isolated heart and evaluation of the left ventricular function in global and regional ischemia-reperfusion.

**Keywords:** isolated heart, perfusion, ischemia-reperfusion.

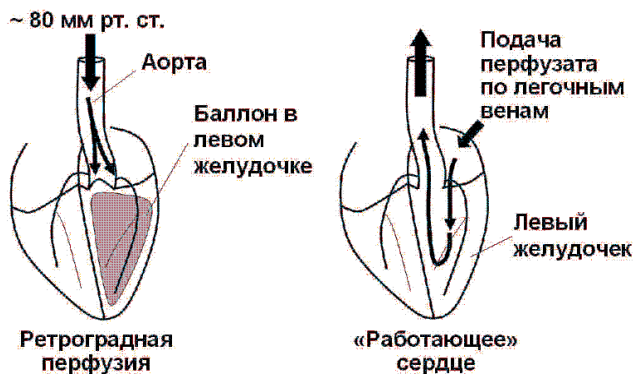
Для экспериментальных исследований в области кардиологии существуют различные модели. Одной из них является модель перфузии изолированного сердца млекопитающих [9]. Эта модель позволяет детально исследовать физиологические и биохимические процессы в сердце, а также внешние воздействия на него в условиях отсутствия системных нейрогенных и гуморальных факторов. Параметры перфузии изолированного сердца могут быть выбраны произвольно в зависимости от целей эксперимента. Таким образом, эта методика дает исследователю огромные возможности, которые отсутствуют при проведении опытов на сердце *in vivo*.

Целью данной статьи является описание техники перфузии изолированного сердца крысы. Широкое внедрение данной методики в арсенал средств ис-

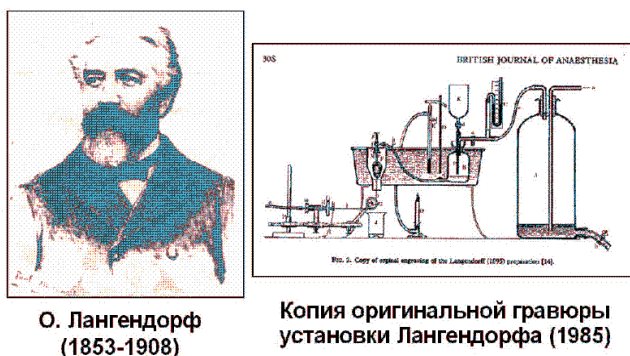
следователей сдерживается отсутствием современной методической литературы. Немногочисленные публикации, подробно описывающие технику проведения эксперимента, давно стали библиографической редкостью и недоступны для широкого круга экспериментаторов [7–10]. Надеемся, что данная публикация сможет частично восполнить этот пробел.

Существует два принципиально различных способа перфузии изолированного сердца: ретроградно через аорту и через левое предсердие (рис. 1).

Прошло немногим более века с тех пор, как австрийский физиолог Оскар Лангендорф впервые осуществил ретроградную перфузию изолированного сердца [6]. Его именем назван этот метод, который с теми или иными модификациями широко применяется по сей день и, несомненно, имеет большое



**Рис. 1.** Варианты перфузии изолированного сердца: ретроградная перфузия по Лангендорфу и модель «работающего сердца» по J. R. Neely



**Рис. 2.** История создания модели перфузии изолированного сердца (по R. G. Merin, 1988).

будущее (рис. 2). При перфузии по Лангендорфу перфузионный раствор поступает в аорту через канюлю ретроградно. Аортальный клапан закрывается за счет давления в аорте, и перфузионный раствор или кровь поступает только в коронарные артерии. Пройдя через микроциркуляторное русло сердца, раствор собирается по системе вен сердца в коронарный синус, а оттуда поступает в правое предсердие. Из него существуют два пути оттока раствора: 1) через устья полых вен; 2) через трехстворчатый клапан в правый желудочек, а оттуда через ствол легочной артерии. Таким образом, раствор не попадает в левые камеры сердца, и поэтому в них можно вводить устройства для регистрации давления в левом желудочке.

Ретроградная перфузия изолированного сердца может проводиться в режиме постоянного давления (собственно вариант по Лангендорфу) и постоянного объема. В первом случае раствор подается в аортальную канюлю под определенным давлением, а объемная скорость перфузии (далее – коронарный кровоток) зависит от тонуса сосудов сердца. Во втором случае в канюлю подается раствор с постоянной объемной скоростью, и коронарный кровоток уже не может регулироваться сердцем, а «навязывается» ему извне.

Перфузия сердца постоянным объемом технически возможна с помощью перфузионного насоса. В этом случае объемную скорость перфузии задают, ис-

ходя из задач эксперимента (в самом простом случае берут среднее физиологическое значение кровотока, пересчитанное на массу сердца). В качестве контроля адекватности перфузии может служить давление «на входе», т. е. в контуре «насос – аортальная канюля». При фиксированном уровне кровотока изменение давления в этом контуре обратно пропорционально сопротивлению коронарного русла сердца. В ряде случаев уровень кровотока может отличаться от физиологического и задается в соответствии с задачами исследования, например, при необходимости создания неполной ишемии. Кровь для перфузии берется либо от животного-донора через магистральную артерию, либо из резервуара. В последнем случае требуется оксигенатор и теплообменник, что сильно усложняет эксперимент. Оттекающая кровь возвращается в резервуар или в венозное русло донора. При перфузии сердца в режиме постоянного давления для достижения последнего обычно используется вертикальная колба – колонка, уровень перфузионного раствора в которой и определяет давление перфузии. По техническим причинам перфузировать сердце кровью в этом случае практически невозможно, в первую очередь, из-за необходимости большого количества донорской крови, массивного гемолиза и сложности оксигенации, поэтому используются специальные перфузионные растворы, играющие в данном случае роль кровезаменителей. Обычно уровень давления в колонке равен системному диастолическому давлению и чаще всего составляет 75 – 80 мм рт. ст., либо задается на другом уровне, если этого требуют условия эксперимента. Объем раствора, протекающего через коронарные сосуды (далее – коронарный кровоток), зависит от состояния коронарного русла, частоты сердечных сокращений и других факторов и является важным диагностическим параметром состояния препарата изолированного сердца.

Перфузия сердца кровью под постоянным давлением может быть проведена и при использовании перфузионного насоса и датчика давления в аортальном контуре, если между датчиком и насосом существует отрицательная обратная связь. Система управления настраивается на установочный уровень давления, т. е. 80 мм рт. ст. Объемная скорость перфузии постоянно меняется с целью поддержать этот уровень давления постоянным. Из-за технической сложности этот принцип пока не получил распространения.

Для перфузии изолированного сердца тепловых животных «золотым стандартом» считается применение перфузионного буферного раствора Кребса–Хенселейта [5]. Состав буфера Кребса–Хенселейта разработан и внедрен к использованию в 1932 г. и оказался настолько удачным, что с тех пор принципиально не менялся.

Состав модифицированного буферного раствора Кребса–Хенселейта приведен в таблице 1. Для приведения его рН к физиологическому уровню (7,4) и адекватной оксигенации сердца раствор насыщается карбогеном, состоящем из 95 % кислорода и 5 % углекислого газа, обычно с помощью распылителя.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состав модифицированного буферного раствора Кребса–Хенселейта для перфузии изолированного сердца млекопитающих

Компонент	Концентрация, ммоль/л
Na <sup>+</sup>	143
K <sup>+</sup>	5,9
Ca <sup>2+</sup>	1,2
Mg <sup>2+</sup>	1,2
Cl <sup>-</sup>	125,1
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,2
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1,2
Глюкоза	11

Для извлечения сердца животное наркотизируется, после чего производится доступ к сердцу. При недостаточной величине доступа существует вероятность повредить сердце и восходящую аорту при заборе сердца, при слишком большом доступе даже при быстром выполнении операции неизбежна массивная кровопотеря, которая может сказаться на состоянии миокарда и вызвать неудовлетворительное его функционирование во время перфузии. Но все же у мелких животных (крысы, морские свинки, мыши) рекомендуется выполнять широкий доступ с максимально возможной скоростью. Наиболее часто используется билатеральная трансабдоминальная торакотомия. Ножницами Купера осуществляется разрез всех слоев передней стенки живота, включая париетальную брюшину, на средней линии ближе к лобковому сочленению. Далее разрез расходится в обе стороны и продолжается кверху. Затем тупым путем (браншей ножниц) перфорируется диафрагма, и линия разреза идет по ребрам вверх и латерально. Грудинная часть диафрагмы также перерезается ножницами. Во время торакотомии важно смещаться в латеральную сторону на достаточное расстояние (до средней подмышечной линии), чтобы широко обнажить сердце, что нужно для его атравматичного удаления. Естественно, что при торакотомии самостоятельное дыхание животного невозможно, и поэтому необходима искусственная вентиляция легких. Ее отсутствие приводит к гипоксии, последствием которой являются неудовлетворительные параметры работы препарата изолированного сердца. Однако у мелких животных время пневмоторакса можно сократить до считанных секунд за счет быстрых хирургических манипуляций, и даже при отсутствии искусственной вентиляции легких функция препарата изолированного сердца будет хорошей. В настоящее время забор сердца у грызунов в подавляющем большинстве случаев осуществляется без искусственной вентиляции легких. После обнажения сердца оно захватывается большим и указательным пальцами левой руки за основание, осторожно подтягивает-

ся вентрально и вниз, а ножницами перерезаются магистральные сосуды. Важно оставить на сердце фрагмент аорты достаточной длины, иначе возникнут трудности при насадке сердца на аортальную канюлю. Согласно некоторым рекомендациям, животному необходимо предварительно вводить гепарин для профилактики тромбообразования в полостях сердца и в коронарных сосудах. На наш взгляд, эта мера является излишней. После изъятия сердца из грудной полости необходимо сохранить его до подключения к аппарату Лангендорфа, причем наилучшим способом достижения этой цели является помещение сердца в холодный физиологический раствор (+4–5 °С) мгновенно после вырезания. При этом сердце охлаждается, и гипотермия защищает его от ишемии с момента вырезания до момента начала перфузии. Во время охлаждения сердца необходимо выделить аорту, за которую и осуществляется насадка на канюлю. Хотя охлаждение сердца оказывает кардиопротективное действие во время ишемии, оно само по себе способно негативно повлиять на состояние препарата сердца. Поэтому оптимальным способом предотвращения аноксии миокарда является быстрота манипуляций при нормальной температуре. Если временной интервал между извлечением сердца из грудной полости до начала перфузии составляет не более 20 секунд, необходимость в охлаждении отсутствует. Аортальная канюля, с помощью которой производится перфузия, представляет собой металлическую трубку, внешний диаметр которой немного меньше диаметра аорты, в связи с чем одна и та же канюля может использоваться для перфузии различных по массе животных одного вида. Аорта фиксируется к канюле зажимом типа «крокодил», а затем лигатурами. После этого можно начинать перфузию. Во время насадки важно не допустить попадания воздуха в аорту и тем самым предотвратить возможность воздушной эмболии коронарных артерий. Кроме того, большое значение имеет глубина нахождения кончика канюли в аорте. Во время насадки важно не повредить кончиком канюли аортальный клапан, поскольку он должен быть закрыт в течение всей перфузии и раствор или кровь не должны попадать в полость левого желудочка. Для этого следует оставить участок аорты достаточной длины. В случае повреждения аортального клапана перфузионный раствор будет поступать в полость левого желудочка, а затем после установки баллона для регистрации давления в левом желудочке будет поступать наружу. При этом перфузия коронарных артерий будет неадекватной. При слишком длинной аорте (с участком дуги аорты) ее ветви (брахиоцефальный ствол, левая общая сонная артерия и левая подключичная артерия) необходимо оставить выше лигатуры, чтобы в них не попадал перфузат.

Одним из важных параметров функционирования изолированного сердца является величина давления в левом желудочке. Для его регистрации в полость левого желудочка вводится баллон из полиэтилена или другого полимерного материала на баллонной канюле. В левом предсердии делается разрез за ушком, через него вводится баллон сначала в полость предсердия, а затем через митральный клапан



в полость левого желудочка. При проведении разреза нельзя отклоняться вниз к предсердно-желудочковой борозде для предотвращения повреждения огибающей ветви левой коронарной артерии. Баллон представляет собой мешочек, одетый на баллонную канюлю. Он заполняется водой, и давление в полости левого желудочка передается на воду внутри баллона. Последний подключается к датчику давления посредством трубок, заполненных водой. Баллон по размеру должен соответствовать размеру полости левого желудочка и ни в коем случае не должен быть меньше последней. Материал баллона не должен растягиваться, он должен быть тонким и прочным. Баллон вводится пустым, но при этом следует не допускать его перегибов и перекрутов в момент введения. Баллонная канюля должна быть гибкой, а все сообщения в системе «баллон–датчик» должны иметь минимальный объем и нулевую растяжимость, что обеспечивает минимальное демпфирование сигнала. По этой же причине из системы «баллон – датчик» необходимо тщательно удалить воздух и для ее заполнения использовать дистиллированную прокипяченную воду.

Для нормальной инотропной функции сердца необходимы адекватные пред- и постнагрузка. Они создаются путем медленного нагнетания воды в полость баллона. При этом объем последнего плавно увеличивается, и таким образом создается преднагрузка. Система «баллон – датчик» в ходе эксперимента должна быть замкнута и заполнена водой, поэтому объем баллона остается постоянным во все периоды сердечного цикла. Таким образом, сердце работает в изоволюметрическом режиме, а преднагрузка равна постнагрузке. Объем левого желудочка остается неизменным в течение всех фаз сердечного цикла. Объем заполненного баллона определяется в каждом эксперименте индивидуально по величине диастолического давления в левом желудочке, которое должно составлять 5–12 мм рт. ст. Систолическое давление в левом желудочке при этом должно быть на 100 или более мм рт. ст. выше диастолического.

Таким образом, во время эксперимента гидродинамически нагружен только левый желудочек. Это оказывает влияние на функционирование препарата изолированного сердца в целом. Нагрузить предсердия практически невозможно по техническим причинам, а правый желудочек нагружать крайне нежелательно, так как это приведет к нарушению венозного оттока от сердца.

Для нормального функционирования препарата изолированного сердца необходимо поддерживать адекватную температуру. Ее должен иметь раствор, притекающий к сердцу по аортальной канюле, и та среда, в которой находится сердце. Оно может быть в воздухе или в жидкости, в качестве которой обычно используется раствор, оттекающий от сердца. Термостатирование в жидкости позволяет более точно поддерживать температуру сердца и поэтому предпочтительнее.

Во время функционирования препарата изолированного сердца с него возможно снимать следующие параметры: давление в левом желудочке

(систолическое и диастолическое), электрограмму, частоту сердечных сокращений, объемную скорость коронарной перфузии (коронарный кровоток) при перфузии постоянным давлением или перфузионное давление (давление в аортальной канюле) при перфузии постоянным объемом. Частота сердечных сокращений определяется по кривой внутрижелудочкового давления или по электрограмме. Для снятия последней на препарат изолированного сердца накладываются электроды. Они неизбежно вызывают механическое раздражение миокарда, что сказывается на его функции, в том числе способствует возникновению аритмий. Поэтому количество электродов должно быть минимальным, сами они должны быть миниатюрными и атравматичными. Референтный электрод может также быть наложен на металлическую аортальную канюлю, что позволяет избежать травмирования сердца. Если используется термостатирование препарата в жидкости (об этом см. ниже), то один из электродов можно поместить в жидкость, окружающую сердце. Таким образом, идеальная схема наложения электродов – это та, при которой не происходит непосредственного контакта электрода с сердцем. В качестве электрода можно использовать атравматическую иглу с припаянным к ней проводом. В этом случае миокард прошивается и тело иглы остается в его толще. Недопустимо использовать электроды в виде зажимов, клипс, особенно на стенку желудочков. Электрограмма изолированного сердца далеко не всегда выглядит аналогично ЭКГ, регистрируемой у человека и животных, и связано это различие с нетипичным взаиморасположением сердца и электродов. По электрограмме изолированного сердца можно достоверно судить лишь о наличии или отсутствии нарушений ритма, хотя иногда можно выявить и ишемические нарушения. Смещения электрода на миллиметр уже могут привести к грубому изменению картины ЭКГ.

Для отображения и анализа функциональных показателей в эксперименте на изолированном сердце могут использоваться современные программно-аппаратные комплексы. Разработанный нами программно-аппаратный комплекс для регистрации и анализа параметров гемодинамики в эксперименте включает набор датчиков с линейными характеристиками, блоки усиления и регулировки, аналого-цифровой преобразователь и оригинальное программное обеспечение, позволяющее мониторировать, обрабатывать и хранить массивы цифровых данных [1, 2]. В качестве датчика давления используется мостовой тензoeлектрический датчик, который, благодаря своему принципу работы, позволяет исключить индукционные торможения, свойственные мембранным и индукционным датчикам. Реализована возможность непрерывной записи эксперимента, неограниченного по времени, вывода графика всего эксперимента и различных его участков. Предусмотрен расчет систолического, диастолического и пульсового давления, средней частоты сердечных сокращений,  $+dP/dt \max$ ,  $-dP/dt \max$  и среднего R–R интервала, статистический и ритмографический анализ вариабельности сердечного ритма и спек-

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

тральный анализ последнего.

Измерение интенсивности коронарного кровотока может проводиться либо путем измерения объема оттекающего от сердца раствора за единицу времени, либо флоуметрически, когда датчик флоуметра находится на аортальной канюле. Оттекающий от изолированного сердца перфузат может быть направлен на биохимическое исследование маркеров повреждения миокарда. Сбор перфузата – эквивалента венозной крови – от изолированного сердца осуществить легко; в то же время забор оттекающей от сердца венозной крови из коронарного синуса в ситуации *in vivo* – достаточно сложная и травматичная манипуляция.

После окончания всех манипуляций необходимо выдержать стабилизационный период и только после этого осуществлять необходимые опытные воздействия на сердце. В течение стабилизационного периода, обычно составляющего около 10 минут, параметры функционирования препарата сердца должны быть адекватными, их значимая динамика должна отсутствовать. К сожалению, любая экстракорпоральная перфузия влечет за собой постепенное прогрессивное ухудшение функции препарата, связанное с неизбежной микроэмболизацией, а также с нарушениями метаболизма и эндотелиальной дисфункцией, вызванной отсутствием белка и форменных элементов крови в кристаллоидном перфузионном растворе. При использовании в качестве перфузионной среды крови ухудшение функционального состояния препарата изолированного сердца может быть связано с контактной активацией форменных элементов крови и гемолизом. В случае перфузии изолированного сердца в отсутствие каких-либо воздействий на него отрицательная динамика показателей функционирования препарата (давление в левом желудочке, частота сердечных сокращений, интенсивность коронарного потока в случае перфузии постоянным давлением) не должна превышать 10 % в час. Кроме того, должны отсутствовать нарушения ритма, за исключением редких одиночных предсердных экстрасистол. Существуют так называемые критерии исключения, т. е. значения параметров функционирования препарата изолированного сердца, при которых по окончании стабилизационного периода проведение эксперимента недопустимо вследствие исходно неудовлетворительного состояния сердца. Например, для изолированного сердца крысы такими критериями обычно являются пульсовое давление в левом желудочке менее 100 мм рт. ст. при диастолическом давлении не более 12 мм рт. ст., частота сердечных сокращений менее 240 ударов в минуту, объемная скорость коронарной перфузии менее 7 и более 15 мл/мин при перфузии постоянным давлением или давление в артериальной канюле выше 85 мм рт. ст. при перфузии постоянным объемом. Следует отметить, что вышеуказанные количественные показатели справедливы для исходно интактного сердца, взятого у здорового животного. Критерии исключения могут быть другими, если до забора сердца животное подвергалось каким-либо воздействиям, получало фармакологические препараты, на

нем моделировались патологические процессы, если животное трансгенное и т. д. В этих случаях критерии исключения определяются индивидуально.

Помимо ретроградной перфузии сердца через аорту, что было описано выше, существует другой способ перфузии изолированного сердца, заключающийся в антеградной перфузии через левое предсердие (рис. 2). После препаровки сердца в одну из легочных вен вводится канюля, в которую подают перфузионный раствор или оксигенированную кровь под давлением, соответствующим таковому в левом предсердии интактного животного (около 10 мм рт. ст.). Оставшиеся легочные вены лигируют. Допустима постановка канюли непосредственно в полость левого предсердия. Левое предсердие и левый желудочек имеют насосную функцию, при этом левый желудочек за счет собственной насосной функции сам перфузирует коронарные артерии (как в интактном организме). В аорту также вставляется канюля, и она присоединяется к колонке с раствором под давлением, равным системному, чтобы создать адекватную поствазку и обеспечить адекватную перфузию коронарных артерий. Избыток крови или раствора из колонки, достигая уровня, который соответствует систолическому давлению, удаляется из колонки. Венозный отток от сердца происходит так же, как при ретроградной перфузии через правые камеры. Объемная скорость коронарной перфузии (коронарного кровотока) оценивается путем измерения венозного возврата. Здесь возможно оценивать ударный объем (сумма объема раствора, вытекшего из колонки + коронарный кровоток). Измерение давления в левом желудочке осуществляется путем введения катетера непосредственно в левый желудочек, например, через верхушку сердца. Казалось бы, условия работы сердца более похожи на ситуацию *in vivo*, но способ технически сложнее и применяется реже. В этом случае перфузия коронарных сосудов осуществляется левым желудочком, и при его дисфункции коронарное кровоснабжение нарушается, что вторично отражается на состоянии миокарда желудочка. Это несколько затрудняет интерпретацию результатов. Кроме того, недостатком антеградной перфузии работающего сердца является невозможность использования этого метода в оценке влияния тотальной ишемии-реперфузии на сократительную функцию миокарда, если продолжительность ишемии превышает 20 минут. Условием нормальной работы изолированного работающего сердца является поддержание скорости сердечного выброса выше уровня скорости нормального коронарного кровотока. При острой сердечной недостаточности, вызванной тотальной ишемией, или при других состояниях (выраженная дилатация левого желудочка) изолированное сердце, перфузируемое кристаллоидным раствором, неспособно поддерживать достаточный уровень сердечного выброса. В этих условиях предпочтителен метод перфузии изолированного сердца по Лангендорфу. С другой стороны, при проведении антеградной перфузии сердца имеется возможность оценить величину сердечного выброса, что дополняет

спектр параметров при изучении влияния различных воздействий на насосную функцию сердца.

После окончания перфузии сердце может быть направлено на гистологические, биохимические и другие исследования в зависимости от задач конкретного эксперимента.

В заключение следует отметить те области исследований, где метод перфузии изолированного сердца наиболее подходит для решения задач эксперимента. Он часто применяется для моделирования ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и для оценки состояния сердца во время и после этих патологических процессов. Ишемия вызывается путем прекращения перфузии (глобальная ишемия), либо окклюзией ветвей коронарных артерий путем их лигирования (регионарная ишемия). У мелких животных (крысы, мыши) коронарную артерию не выделяют из тканей, а выполняют прошивание участка сердца, в котором проходит артерия или ее ветви, затем нить завязывается или берется в турникет в случае необходимости создать обратимую ишемию с последующей реперфузией. При перфузии сердца постоянным объемом возможно создание неполной ишемии путем снижения объемной скорости перфузии. Помимо ишемии, возможно моделирование гипоксии путем изменения степени оксигенации перфузионного раствора или уменьшения процентного содержания кислорода в газовой смеси, используемой для насыщения раствора кислородом. Метод удобен для проведения фармакологических исследований. При перфузии постоянным давлением испытуемый препарат лучше

всего добавлять в перфузионный раствор, находящийся в дополнительной колонке. Перфузия сердца раствором, содержащим препарат, начинается при простом переключении крана с одной колонки на другую. В этом случае сердце будет получать препарат в необходимой концентрации независимо от величины коронарного кровотока. В случае перфузии постоянным объемом для введения препарата лучше использовать инфузomat, подключенный к аортальному контуру. Методика перфузии изолированного сердца часто используется для исследования эффективности кардиоплегических растворов [3], причем введение кардиоплегического раствора в аорту является аналогом антеградной кардиopleгии. Особенно следует отметить преимущество исследований на модели изолированного сердца различных физических факторов, например, температурного, ультразвукового воздействий такие воздействия достаточно легко осуществить на изолированное сердце и крайне сложно в ситуации *in vivo* [3, 4]. Кроме того, перфузия изолированного сердца часто незаменима при изучении его нормальной физиологии, в частности, реакции сосудов коронарного русла на изменения условий перфузии.

Метод перфузии изолированного сердца и эксперименты на интактном сердце в ситуации *in vivo* не следует противопоставлять друг другу. В обоих случаях имеются свои преимущества и недостатки, поэтому выбор того или иного способа должен быть определен в зависимости от конкретной ситуации и задач эксперимента.

## Литература

1. Королев, Д. В. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента / Д. В. Королев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7. — № 2 (26). — С. 79–84.

2. Королев, Д. В. Автоматизация физиологического эксперимента, сопровождающаяся регистрацией основных гемодинамических показателей (PhysExp 2) : свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2004612138 (зарег. 17.09.04) / Д. В. Королев // Официальный бюллетень Роспатента по патентам и товарным знакам «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем». — 2004. — № 4 (49). — С. 142.

3. Минасян, С. М. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического preconditionирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы / С. М. Минасян [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7. — № 2 (26). — С. 72–78.

4. Петрищев, Н. Н. Частотнозависимые эффекты воздействия малоинтенсивного ультразвука на показатели работы изолированного сердца / Н. Н. Петрищев [и др.]

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — Т. 136. — № 9. — С. 273–276.

5. Krebs, H. A. Untersuchungen ueber die Harnstoffbildung im Tierkoerper / H. A. Krebs, K. Henseleit // Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. — 1932. — Vol. 210. — P. 33–36.

6. Langendorff, O. Untersuchungen am uberlebenden Saugetierherzen / O. Langendorff // Pflugers. Arch. — 1895. — Vol. 61. — P. 291–332.

7. Merin, R. G. The isolated heart preparation / R. G. Merin // Br. J. Anaesth. — 1988. — Vol. 60. — № 8. — Suppl. 1. — P. 28S–34S.

8. Neely, J. R. Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart / J. R. Neely [et al] // Am. J. Physiol. 1973. — Vol. 225. — № 3. — P. 651–658.

9. Sutherland, F. J. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart / F. J. Sutherland // Pharmacol. Res. — 2000. — Vol. 41. — № 6. — P. 613–627.

10. Sutherland, F. J. Mouse isolated perfused heart : characteristics and cautions / G. J. Sutherland // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2003. — Vol. 30. — № 11. — P. 867–878.